



(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) 
1-0020026

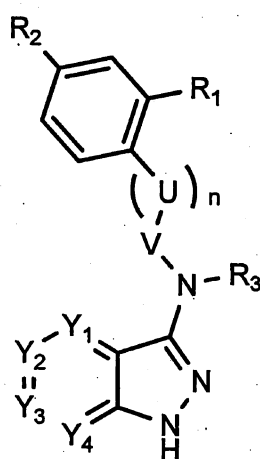
(51)⁷ **C07D 471/04, A61K 31/4162, A61P 35/00**

(13) **B**

-
- (21) 1-2013-02647 (22) 27.01.2012
(86) PCT/EP2012/051283 27.01.2012 (87) WO2012/101239 02.08.2012
(30) 1150651 27.01.2011 FR
(45) 26.11.2018 368 (43) 25.12.2013 309
(73) PIERRE FABRE MEDICAMENT (FR)
45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-billancourt, France
(72) KALOUN, El Bachir (FR), BEDJEGUELAL, Karim (FR), RABOT, Rémi (FR),
KRUCZYNSKI, Auna (FR), SCHMITT, Philippe (FR), PEREZ, Michel (FR),
RAHIER, Nicolas (FR)
(74) Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) **HỢP CHẤT AZAINĐAZOL HOẶC ĐIAZAINĐAZOL, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY, VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng, chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của nó theo tỷ lệ bất kỳ, như hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh, tốt hơn nếu hỗn hợp raxemic; dược phẩm chứa hợp chất này; và phương pháp điều chế hợp chất này.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất azaindazol và diazaindazol hai vòng ngưng tụ; được phẩm chứa hợp chất này; và phương pháp điều chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là enzym đóng vai trò quan trọng trong truyền tín hiệu tế bào. Protein kinaza tham gia vào các quá trình sinh lý, như tăng sinh, giảm phân, biệt hóa, xâm lấn, di chuyển và gây chết tế bào theo chương trình.

Sự mất điều hòa các cơ chế sinh lý do protein kinaza kiểm soát là nguyên nhân gây ra nhiều bệnh lý, đặc biệt là bệnh ung thư. Đặc biệt là nhiều gen sinh ung thư và gen tiền ung thư mã hóa protein kinaza.

Do đó, enzym này đóng vai trò quan trọng trong các giai đoạn phát triển khác nhau của khối u và là đích quan trọng để điều trị bệnh ung thư.

Các thụ thể tyrosin kinaza là nhóm enzym protein kinaza đặc biệt, có thể bao gồm ALK, EGFR, Her2, PDGFR, Kit, VEGFR, IGFR, FGFR, Trk, Axl, Mer, Met, Ron và Ret. Trong phân nhóm này, ALK là đích tương đối đặc biệt do bị biến đổi gen trong một số bệnh lý khối u, do đó có đặc tính sinh khối u. Chính xác hơn, sự chuyển vị nhiễm sắc thể tạo ra protein kinaza dung hợp (ALK-X) mà sau đó được hoạt hóa và gây ung thư. ALK ở dạng sinh ung thư được biểu hiện bởi các bệnh lý khối u khác nhau thuộc các loại mô khác nhau. Do đó, các bệnh lý này phụ thuộc vào ALK. ALK ở dạng sinh ung thư chỉ tồn tại trong tế bào ung thư và không được biểu hiện ở tế bào bình thường. Do đó, protein kinaza này là đích đặc hiệu mô khối u phụ thuộc ALK đồng thời giúp cho mô khỏe mạnh khỏi bị nhiễm độc (Ott G.R. *et al.*, *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2010, 10(3), 236-49).

Một số trường hợp chuyển vị nhiễm sắc thể tạo ra ALK, liên quan đến các bệnh ung thư, đã được ghi nhận. Ví dụ, protein dung hợp NPM-ALK có liên quan đến u lympho tế bào lớn giảm biệt hóa mà các thuốc có hiệu quả điều trị tối ưu vẫn đang được phát triển. Tương tự, protein dung hợp EML4-ALK liên quan đến sự phát triển khối u ở một số người bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ. Cũng quan sát thấy dạng đột biến của ALK ở u nguyên bào thần kinh.

c-Src cũng là protein kinaza có trạng thái hoạt hoá tỷ lệ nghịch với khả năng sống sót của người bệnh ung thư, bao gồm người bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (Byers L.A. *et al.*, Clin. Cancer Res. 2009, 15(22), 6852-6861).

Do tham gia vào nhiều quá trình quan trọng như tiến triển chu trình tế bào, bám dính, tăng sinh, di chuyển và kiểm soát cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, nên protein này cũng được coi là đích quan trọng trong điều trị bệnh ung thư.

Cụ thể, việc ức chế đích này bằng cả phương pháp hoá sinh lẫn dược lý, đã tạo ra các tác dụng có lợi, như làm giảm tăng sinh tế bào, làm ngừng chu trình giảm phân và làm chậm phát triển khối u *in vivo*. Trong bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, việc ức chế c-Src bởi dasatinib đã tạo ra tác dụng ngăn ngừa sự di chuyển và xâm nhập của tế bào ung thư *in vitro*.

Tuy nhiên, việc kiểm soát tăng sinh tế bào khối u bằng cách ức chế riêng c-Src chỉ gây ra đáp ứng dược lý một phần và/hoặc tạm thời.

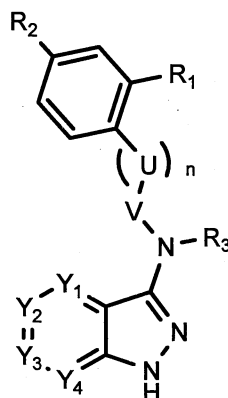
Do đó, vẫn cần có hợp chất ức chế có khả năng can thiệp vào một số đích, cụ thể một số đích trong quá trình truyền tín hiệu, có hiệu quả điều trị bệnh cao hơn và không cần tăng liều, và tạo ra tính kháng thuốc hoặc không tuân thủ phác đồ điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có khả năng ức chế hoặc điều hòa hoạt tính của protein kinaza nói chung và ALK và c-Src nói riêng. Do đó, hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị bệnh tăng sinh, như bệnh ung thư.

Hợp chất này cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm hoặc bệnh ở hệ thần kinh trung ương.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng hoặc solvat được dụng, chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của nó theo tỷ lệ bất kỳ, như hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh, tốt hơn nếu hỗn hợp raxemic,

trong đó:

Y_1 và Y_4 độc lập với nhau là CH hoặc nguyên tử nitơ,

Y_2 là nitơ hoặc CH hoặc C-X-Ar,

Y_3 là nitơ hoặc C-X-Ar hoặc C-W,

với điều kiện là:

ít nhất một và nhiều nhất là hai trong số các nhóm Y_1 , Y_2 , Y_3 , và Y_4 là nitơ,

Y_2 và Y_4 không đồng thời là nitơ,

khi Y_2 là C-X-Ar, thì Y_3 là nitơ hoặc C-W, và

khi Y_3 là C-X-Ar, thì Y_2 là nitơ hoặc CH,

Ar là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) halothioalkoxy, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, NR₂₄SO₂R₂₅, và R₂₆NR₂₇R₂₈ và/hoặc tùy ý được dung hợp với dị vòng,

X là nhóm hóa trị hai được chọn từ O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, S(NR₄), S(O)(NR₄), S(O)₂(NR₄), NR₄S, NR₄S(O), NR₄S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂, và CH₂NR₄,

W là R₅, SR₅, OR₅ hoặc NR₅R₆,

U là CH₂ hoặc NH, một hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được thế bằng (C_1-C_6) alkyl,

V là C(O), C(S) hoặc CH₂,

n bằng 0 hoặc 1,

R₁ là hydro, hoặc OR₇ hoặc NR₇R₈,

R_2 là hydro, dị vòng tùy ý được thế, NO_2 , OR_9 hoặc NR_9R_{10} ,

R_3 , R_4 , các nhóm từ R_{11} đến R_{25} và từ R_{27} đến R_{28} độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$,

R_5 và R_6 độc lập với nhau là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, aryl tùy ý được thế hoặc benzyl tùy ý được thế,

R_7 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập với nhau là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{cycloalkyl}$ tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế, và

R_{26} là $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong các định nghĩa trước đây, có thể kết hợp các phần tử thế hoặc các biến số miễn là chúng tạo ra hợp chất bền.

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

Thuật ngữ “ $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, butyl bậc hai, *tert*-butyl, pentyl hoặc hexyl.

Thuật ngữ “ $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl được liên kết với phần còn lại của phân tử nhờ nguyên tử oxy. Ví dụ về $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy hoặc *tert*-butoxy.

Thuật ngữ “ $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{thioalkoxy}$ ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl được liên kết với phần còn lại của phân tử nhờ nguyên tử lưu huỳnh. Ví dụ về $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{thioalkoxy}$ bao gồm thiomethoxy, thioethoxy, thiopropoxy, thioisopropoxy, thiobutoxy hoặc thio-*tert*-butoxy.

Thuật ngữ “ $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalkyl}$ ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl như nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen. Ví dụ về $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalkyl}$ bao gồm triflometyl.

Thuật ngữ “ $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalkoxy}$ ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ như nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen như nêu trên. Ví dụ về $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalkoxy}$ bao gồm triflometoxy.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)halothioalkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi (C₁-C₆)thioalkoxy như nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen. Ví dụ về (C₁-C₆)halothioalkoxy bao gồm triflothiometoxy.

Thuật ngữ “(C₃-C₁₂)xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ hydrocacbon mạch vòng, chứa 3 đến 12 nguyên tử cacbon và chứa một hoặc nhiều vòng, cụ thể là vòng ngưng tụ. Ví dụ về (C₃-C₁₂)xycloalkyl bao gồm adamantyl hoặc cyclohexyl.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon thơm, tốt hơn nếu chứa 6 đến 14 nguyên tử cacbon và chứa một hoặc nhiều vòng ngưng tụ, ví dụ phenyl hoặc naphthyl. Tốt hơn nữa, nhóm aryl là phenyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm thơm đơn vòng chứa 5 đến 7 nguyên tử thuộc vòng hoặc nhóm thơm hai vòng chứa 8 đến 11 nguyên tử thuộc vòng, trong đó 1 đến 4 nguyên tử thuộc vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nguyên tử lưu huỳnh, nitơ và oxy, trong đó các nguyên tử còn lại thuộc vòng là nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm furyl, thienyl, pyridinyl, và benzothienyl.

Thuật ngữ “dị vòng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ vòng đơn ổn định chứa 4 đến 7 nguyên tử vòng, hoặc vòng đôi ổn định chứa 8 đến 11 nguyên tử vòng, có thể bão hoà hoặc chưa bão hoà, trong đó 1 đến 4 nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nguyên tử lưu huỳnh, nitơ và oxy, và trong đó, các nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm dị vòng bao gồm furan, pyrrol, thiophen, thiazol, isothiazol, oxadiazol, imidazol, oxazol, isoxazol, pyridin, piperidin, pyrazin, piperazin, tetrahydropyran, pyrimidin, quinazolin, quinolin, quinoxalin, benzofuran, benzothiophen, indolin, indolizin, benzothiazol, benzothienyl, benzopyran, benzoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzisoxazol, benzimidazol, croman, cromen, dihydrobenzofuran, dihydrobenzothienyl, dihydroisoxazol, isoquinolin, dihydrobenzo[1,4]dioxan, imidazo[1,2-a]pyridin, furo[2,3-c]pyridin, 2,3-dihydro-1*H*-inden, [1,3]dioxolo[4,5-c]pyridin, pyrolo[1,2-c]pyrimidin, pyrolo[1,2-a]pyrimidin, tetrahydronaphtalen, benzo[b][1,4]oxazin.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế có thể được chọn từ nguyên tử halogen, (C₁-

C_6)alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) halothioalkoxy, CN, NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $NR_{13}R_{14}$, CO_2R_{15} , $CONR_{16}R_{17}$, SO_2R_{18} , $SO_2NR_{19}R_{20}$, COR_{21} , $NR_{22}COR_{23}$, $NR_{24}SO_2R_{25}$, và $R_{26}NR_{27}R_{28}$, trong đó R_{11} đến R_{28} được định nghĩa như nêu trên.

Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất an toàn, không độc và không gây ra tác động về mặt sinh học hoặc tác dụng không mong muốn khác có thể dùng để bào chế được phẩm cho động vật và người.

Thuật ngữ “muối được dụng hoặc solvat được dụng của hợp chất” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ muối và solvat được dụng có hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc.

Muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối không độc thông thường của hợp chất theo sáng chế như muối được điều chế từ axit hữu cơ hoặc vô cơ được dụng hoặc từ bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được dụng. Ví dụ về muối theo sáng chế bao gồm muối được điều chế từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric và axit sulfuric, và muối được điều chế từ các axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit succinic, axit fumaric, axit malic, axit tartaric, axit xitric, axit ascorbic, axit maleic, axit glutamic, axit benzoic, axit salicylic, axit toluensulfonic, axit metansulfonic, axit stearic và axit lactic. Ví dụ về muối theo sáng chế bao gồm muối được điều chế từ bazơ vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat hoặc canxi hydroxit và muối được điều chế từ bazơ hữu cơ như lysin hoặc arginin.

Các muối này có thể được tổng hợp từ hợp chất theo sáng chế chứa một phần bazơ hoặc axit và axit hoặc bazơ tương ứng theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Solvat được dụng của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm solvat thông thường như solvat được tạo ra trong bước cuối cùng của quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế do sự có mặt của dung môi. Ví dụ về các solvat của hợp chất theo sáng chế bao gồm solvat được tạo ra do sự có mặt của nước hoặc etanol.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất đồng phân hình học hoặc chất đồng phân quang học.

Các chất đồng phân hình học thu được từ vị trí khác nhau của các phân tử thể trên một liên kết đôi, có thể có cấu hình Z hoặc E.

Tốt hơn nếu chất đồng phân quang học thu được từ các vị trí khác nhau trong không gian của các phân tử thể trên nguyên tử cacbon chứa bốn phân tử thể khác nhau. Do đó, nguyên tử cacbon này tạo ra một tâm bất đối hoặc không đối xứng. Chất đồng phân quang học bao gồm chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh. Các chất đồng phân quang học là ảnh qua gương của nhau nhưng không thể đặt chồng khít lên nhau được gọi là các chất đồng phân đối ảnh. Các chất đồng phân quang học không phải là ảnh của nhau qua gương gọi là các chất đồng phân không đối quang.

Thuật ngữ “chất đồng phân hỗ biến” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất đồng phân dị cấu của hợp chất thu được bằng cách di biến proton, tức là bằng cách di chuyển một nguyên tử hydro và thay đổi vị trí của một liên kết đôi. Các chất đồng phân hỗ biến khác nhau của một hợp chất thường có thể chuyển hóa lẫn nhau và cân bằng trong dung dịch ở các tỷ lệ có thể thay đổi tùy theo dung môi được sử dụng, nhiệt độ hoặc độ pH.

Theo phương án thứ nhất, Y_4 là N.

Y_2 là C-X-Ar và tốt hơn nếu Y_3 là C-W.

Cụ thể là:

Y_1 là CH hoặc N, và tốt hơn nếu Y_1 là CH,

Y_2 là C-X-Ar,

Y_3 là C-W, và

Y_4 là N.

Theo phương án thứ hai, Y_1 và/hoặc Y_4 là nitơ.

Trong trường hợp này, tốt hơn nếu Y_2 và Y_3 không là nitơ.

Cụ thể là:

Y_1 và/hoặc Y_4 là N,

Y_2 là CH hoặc C-X-Ar, và

Y_3 là C-W hoặc C-X-Ar.

Tốt hơn nếu, X là nhóm hóa trị hai được chọn từ O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂, và CH₂NR₄.

Đặc biệt là, X là nhóm hóa trị hai được chọn từ S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂, và CH₂NR₄.

Cụ thể hơn, X có thể được chọn từ S, S(O), S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, CH=CH, và C≡C.

Cụ thể là, X có thể được chọn từ S, S(O)₂, CH₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂S, CH₂S(O)₂, NHS(O)₂, CH₂CH₂, và C≡C.

Tốt hơn nếu X có thể được chọn từ S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, C≡C, OCH₂, và NR₄CH₂; tốt hơn nếu X được chọn từ S, S(O)₂, CH₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, và C≡C, trong đó nguyên tử đầu tiên của các nhóm này được liên kết với nguyên tử C của mạch C-X-Ar.

Cụ thể, X có thể là S, S(O)₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂S, CH₂S(O)₂, hoặc NHS(O)₂; và tốt hơn nếu S, S(O)₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, hoặc S(O)₂NH, trong đó nguyên tử đầu tiên của các nhóm này được liên kết với nguyên tử C của mạch C-X-Ar.

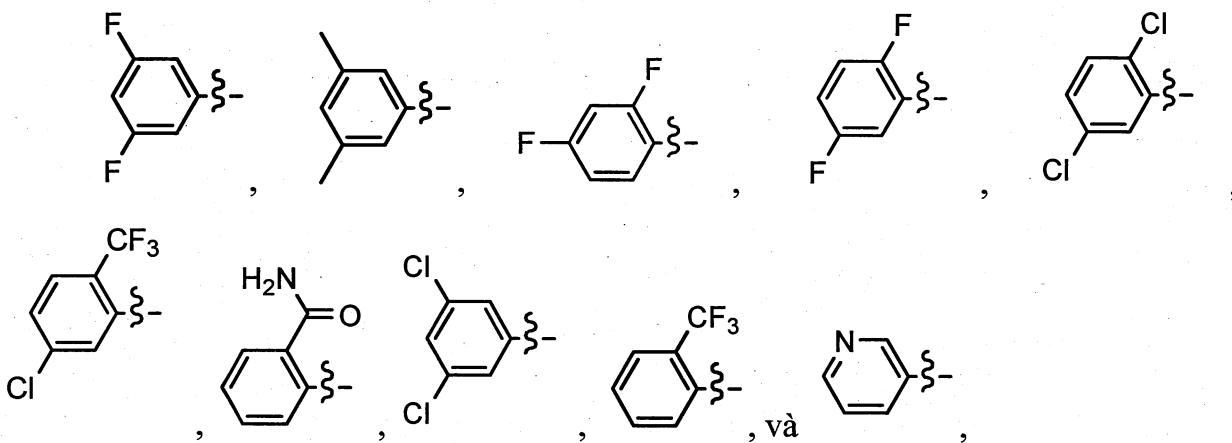
Tốt hơn nếu, Ar là nhóm heteroaryl, như pyridin, hoặc nhóm aryl, như phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl, (C₁-C₆)haloalkoxy, (C₁-C₆)halothioalkoxy, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, và NR₂₄SO₂R₂₅; và/hoặc tùy ý được dung hợp với dị vòng.

Cụ thể hơn, Ar có thể là nhóm aryl, như phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl, (C₁-C₆)haloalkoxy, (C₁-C₆)halothioalkoxy, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, và NR₂₄SO₂R₂₅.

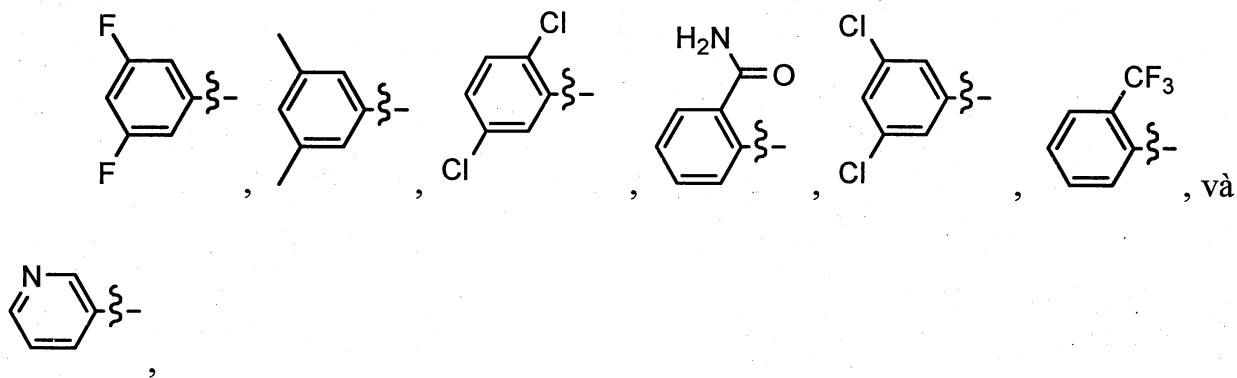
Tốt hơn nếu, Ar có thể là nhóm aryl, như phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl, và CONR₁₆R₁₇, và cụ thể là từ nguyên tử halogen như flo, (C₁-C₆)alkyl như metyl, và CONR₁₆R₁₇ như CONH₂.

Ar cũng có thể là pyridin.

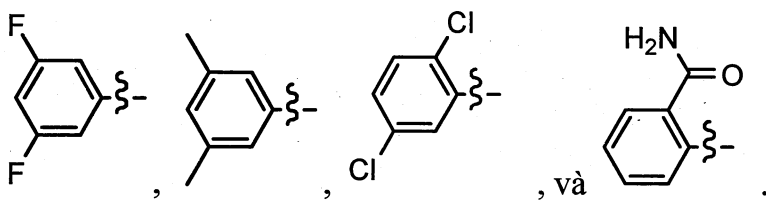
Tốt hơn nếu, Ar có thể được chọn từ các nhóm sau:



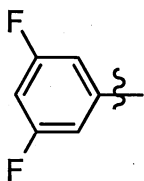
Tốt hơn nếu Ar được chọn từ các nhóm sau:



Cụ thể, Ar được chọn từ các nhóm sau:



Tốt hơn nếu Ar là nhóm:



Tốt hơn nếu W là R₅, SR₅, OR₅ hoặc NR₅R₆, và tốt hơn nếu W là R₅, OR₅ hoặc NR₅R₆, trong đó R₅ và R₆ độc lập với nhau là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl.

Cụ thể, W có thể là H, OMe, Me, OH hoặc NH₂, và tốt hơn nếu H.

Tốt hơn nếu, R_3 là hydro.

Cụ thể hơn, U có thể là CH_2 hoặc NH.

Tốt hơn nếu, n bằng 0.

Cụ thể hơn, V có thể là C(O) hoặc C(S), và tốt hơn nếu V là C(O).

Theo một phương án cụ thể của sáng chế:

R_3 là H,

U là CH_2 hoặc NH,

V là C(O) hoặc C(S), và tốt hơn nếu V là C(O), và

n bằng 0 hoặc 1, và tốt hơn nếu n bằng 0.

Theo một phương án cụ thể khác của sáng chế:

V là C(O) hoặc C(S), và tốt hơn nếu V là C(O), và

n bằng 0.

Theo một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế:

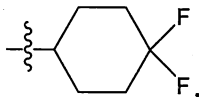
R_3 là H,

V là C(O) hoặc C(S), và tốt hơn nếu V là C(O), và

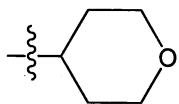
n bằng 0.

Cụ thể hơn, R_1 có thể là hydro hoặc NR_7R_8 , tốt hơn nếu trong đó, R_7 là hydro và tốt hơn nếu R_8 là (C_3-C_{12}) xycloalkyl tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế.

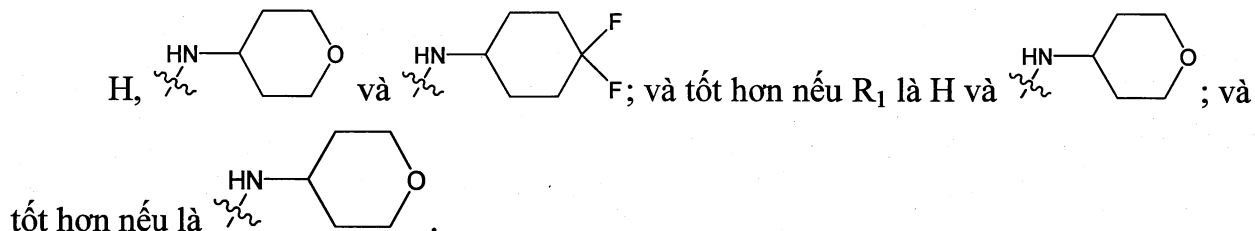
Cụ thể, (C_3-C_{12}) xycloalkyl có thể là xyclohexyl. Xyclohexyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Cụ thể, xyclohexyl này có thể là nhóm:



Cụ thể, nhóm dị vòng có thể là tetrahydropyran, tốt hơn nếu nhóm dị vòng là nhóm không được thế. Do đó, nhóm dị vòng có thể là:



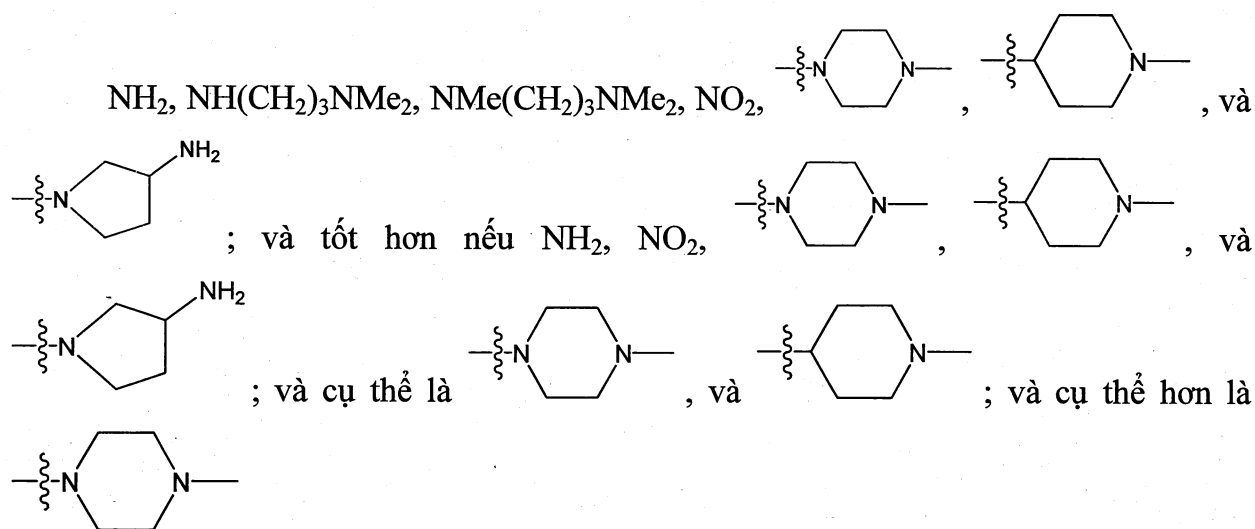
Do đó, cụ thể hơn, R_1 có thể là một trong số các nhóm sau:



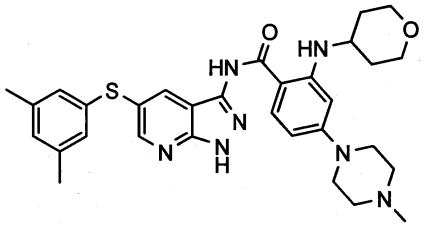
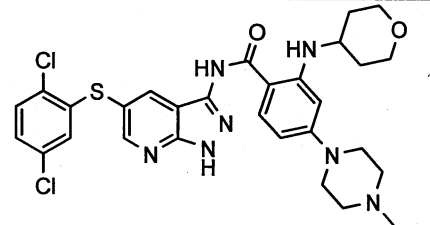
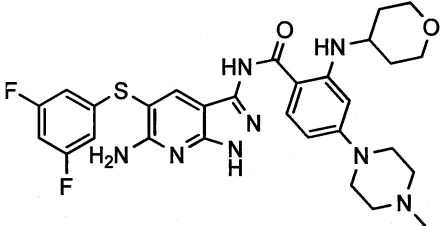
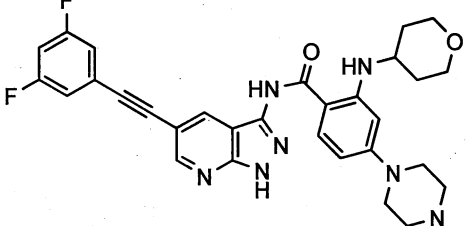
Cụ thể hơn, R₂ có thể là dị vòng tùy ý được thế (tốt hơn nếu R₂ được thế bằng (C₁-C₆)alkyl hoặc NH₂), NO₂ hoặc NR₉R₁₀, trong đó tốt hơn nếu R₉ và R₁₀ là H hoặc tốt hơn nữa nếu R₉ và R₁₀ là H hoặc R₉ và R₁₀ là (C₁-C₆)alkyl tùy ý được thế.

Cụ thể là, R₂ có thể là dị vòng tùy ý được thế, tốt hơn nếu R₂ được thế bằng (C₁-C₆)alkyl hoặc NH₂. Cụ thể, dị vòng này có thể là dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và cụ thể là một hoặc hai. Do đó, dị vòng này có thể được chọn từ piperazin, piperidin và pyrrolidin.

Tốt hơn nếu, R₂ có thể là một trong số các nhóm sau:



Hợp chất theo sáng chế được chọn từ các hợp chất được thể hiện trong bảng sau:

14-2		14-10	
14-11		15	

26-4		26-8	
27		27-1	
28		29	
29-a		30	
30-1		30-3	
30-4		30-5	
30-8		30-9	
30-10		30-11	

30-12		30-a	
31		32	
32-1		33	
35		26-12	
30-69		27-2	
27-3		27-4	
30-73		14bis	

30-70		30-71	
30-72		27-5	
30-13		30-14	
30-15		30-16	
30-17		30-18	
30-19		30-20	
30-21		30-22	

30-23		30-24	
30-25		30-26	
30-27		30-28	
30-29		30-30	
30-31		30-32	
30-33		30-34	
30-35		30-36	

30-37		30-38	
30-39		30-40	
30-41		30-42	
30-43		30-44	
30-45		30-46	
30-47		30-48	
30-49		30-50	

30-51		30-52	
30-53		30-54	
30-55		30-56	
30-57		30-58	
30-59		30-60	
30-61		30-62	
30-63		30-64	

30-65		30-66	
30-67		30-68	
31-1			

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) dùng để làm thuốc, tốt hơn nếu dùng để điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm và bệnh thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer, đặc biệt là bệnh ung thư.

Cụ thể, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh, khối u nguyên bào sợi cơ viêm, u lympho tế bào B lan tỏa hoặc u lympho tế bào lớn giảm biệt hóa.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng làm thuốc điều trị bệnh liên quan đến kinaza, và cụ thể là tyrosin kinaza như kinaza ALK, Abl và/hoặc c-Src, và đặc biệt là ALK. Cụ thể là, bệnh có thể liên quan đến ALK và ít nhất một kinaza khác, ví dụ Abl hoặc c-Src, cụ thể là ALK và c-Src.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), để sử dụng làm chất ức chế kinaza, và cụ thể là chất ức chế tyrosin kinaza như ALK, Abl và/hoặc c-Src, và đặc biệt là ALK. Tốt hơn nếu, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất ức chế ALK và ít nhất một kinaza khác, ví dụ Abl hoặc c-Src. Tốt hơn nếu, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế ALK và c-Src.

Thuật ngữ “bệnh liên quan đến kinaza” hoặc “bệnh có liên quan đến kinaza” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bệnh bất kỳ, cụ thể là bệnh có liên quan đến sự mất điều hòa tăng sinh tế bào, đặc biệt là bệnh ung thư, do sự mất điều hòa biểu hiện hoặc hoạt tính của kinaza này so với trạng thái biểu hiện hoặc hoạt tính thông thường của nó. Sự mất điều hòa biểu hiện của kinaza có thể biến đổi trình tự được biểu hiện hoặc biến đổi số lượng của protein được biểu hiện. Sự mất điều hòa như vậy có thể dẫn đến sự thay đổi về tế bào và gây ra rối loạn tăng sinh bao gồm ung thư. Tốt hơn nếu, theo sáng chế, bệnh có liên quan đến kinaza là bệnh ung thư liên quan đến sự mất điều hòa hoạt tính ALK và/hoặc c-Src, ví dụ bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh, khối u nguyên bào sợi cơ viêm, u lympho tế bào B lan tỏa và u lympho tế bào lớn giảm biệt hóa.

Thuật ngữ “chất ức chế của kinaza” hoặc “chất ức chế kinaza” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất có khả năng tương tác với kinaza và làm giảm hoạt tính của nó. Tốt hơn nếu, chất ức chế kinaza theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của kinaza.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), và ít nhất một tá được được dụng.

Tốt hơn nếu, được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng qua đường miệng hoặc đường tiêm, trong đó được phẩm này được sử dụng cho động vật có vú, bao gồm người.

Hoạt chất có thể được sử dụng ở dạng bào chế đơn vị, ở dạng hỗn hợp với các chất mang được dụng tiêu chuẩn, cho động vật hoặc người. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1000mg mỗi ngày, dưới dạng bào chế đơn một lần mỗi ngày hoặc đa liều trong ngày, ví dụ hai lần một ngày với liều lượng bằng nhau. Tốt hơn nếu liều lượng dùng mỗi ngày nằm trong khoảng từ 5mg đến 500mg, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10mg đến 200mg. Liều lượng nằm ngoài khoảng này có thể được sử dụng như được xác định bởi nhân viên y tế.

Được phẩm theo sáng chế có thể còn chứa ít nhất một hoạt chất khác, như hợp chất chống ung thư.

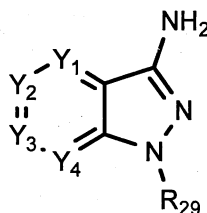
Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa (i) ít nhất một hợp chất có công thức (I), và (ii) ít nhất một hoạt chất khác, như hợp chất chống ung thư, ở dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để sử dụng làm thuốc, tốt hơn nếu để điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm và bệnh thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer, đặc biệt là bệnh ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I).

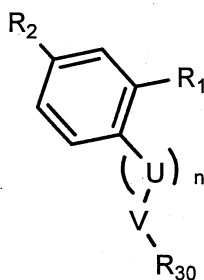
Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó V là C(O) hoặc C(S), tốt hơn nếu V là C(O), và tốt hơn nếu U là CH₂, bao gồm các bước sau:

(a1) cho hợp chất có công thức (A):



(A)

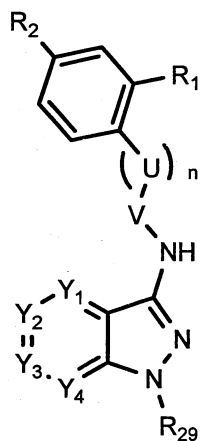
trong đó, Y₁, Y₂, Y₃ và Y₄ như nêu trên, và R₂₉ là hydro hoặc nhóm bảo vệ N, ghép cặp với hợp chất có công thức (B):



(B)

trong đó, R₁, R₂, U và n như nêu trên, V là C(O) hoặc C(S), và R₃₀ là OH hoặc nhóm rời chuyển như Cl,

để thu được hợp chất có công thức (C):



(C)

trong đó, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , R_1 , R_2 , R_{29} , U và n như nêu trên và $V=C(O)$ hoặc $C(S)$,

(b1) tùy ý thay thế nguyên tử nitơ liên kết với V của hợp chất có công thức (C) thu được ở bước (a1) bằng R_3 không phải là H và/hoặc loại bỏ nhóm bảo vệ nitơ R_{29} để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó, V là $C(O)$ hoặc $C(S)$, và

(c1) tùy ý tạo muối của hợp chất có công thức (I) thu được ở bước (b1) để thu được muối được dụng của hợp chất này.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ N” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phần tử thế bất kỳ bảo vệ nhóm NH hoặc NH_2 khỏi phản ứng không mong muốn như các nhóm bảo vệ N được mô tả trong tài liệu: Greene, “*Protective Groups in Organic Synthesis*” (John Wiley & Sons, New York (1981)) và Harrison *et al.*, “*Compendium of Synthetic Organic Methods*”, Vols. 1 to 8 (J. Wiley & Sons, 1971 to 1996). Nhóm bảo vệ N bao gồm carbamat, amit, hợp chất được alkyl hóa tại vị trí N, hợp chất amino axetal, hợp chất được benzyl hóa tại vị trí N, hợp chất imin, hợp chất enamín và hợp chất nguyên tử khác loại tại vị trí N. Ví dụ cụ thể về nhóm bảo vệ N bao gồm formyl, axetyl, benzoyl, pivaloyl, phenylsulfonyl, trityl (triphenylmetyl), *tert*-butyl, benzyL (Bn), *t*-butyloxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (Cbz), *p*-metoxybenzyloxycarbonyl, *p*-nitrobenzyl-oxycarbonyl, tricloetoxycarbonyl (TROC), allyloxycarbonyl (Alloc), 9-florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc), triflo-axetyl, benzyl carbamat (được thế hoặc không được thế) và các nhóm tương tự. Cụ thể, nhóm bảo vệ N có thể là nhóm trityl, *tert*-butyl hoặc BOC.

Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm chức có thể được thay thế dễ dàng bằng chất ái nhân trong phản ứng thế ái nhân, trong đó tốt hơn

nếu chất ái nhân là amin, và tốt hơn nếu chất ái nhân là amin bậc một hoặc bậc hai. Tốt hơn nếu nhóm rời chuyển là nguyên tử halogen như nguyên tử clo, mesylat ($\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{O-}$), triflat ($\text{CF}_3\text{-S(O)}_2\text{O-}$) hoặc tosylat ($p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{-S(O)}_2\text{O-}$).

Bước (a1):

Phản ứng ghép cặp giữa (A) và (B) có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Khi R_{30} là OH, thì phản ứng ghép cặp có thể được thực hiện trong các điều kiện ghép cặp peptit. Do đó, phản ứng này có thể được thực hiện trong sự có mặt của chất ghép cặp như diisopropylcarbodiimide (DIC), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (EDC), carbonyldiimidazole (CDI), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflorophosphat (HBTU), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni tetrafloroborat (TBTU) hoặc O-(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflorophosphat (HATU); tùy ý ghép cặp với chất ghép cặp thứ hai như N-hydroxysuccinimide (NHS), N-hydroxybenzotriazole (HOBT), 3,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazole (HOObt), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HAt) hoặc N-hydroxysulfosuccinimide (sulfo NHS). Hơn nữa, phản ứng ghép cặp peptit có thể được thực hiện trong dung môi không nhường proton như tetrahydrofuran, dioxan và diclometan.

Khi R_{30} là nhóm rời chuyển như Cl, thì phản ứng ghép cặp có thể được thực hiện trong sự có mặt của bazơ như pyridin, triethylamin hoặc diisopropyletylamin (DIPEA). Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi không nhường proton như tetrahydrofuran, toluen hoặc diclometan, hoặc trong dung môi bazơ như pyridin.

Hợp chất có công thức (A) và (B) có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả chi tiết dưới đây.

Bước (b1):

Thuật ngữ “khử bảo vệ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quy trình loại bỏ nhóm bảo vệ khi một phản ứng chọn lọc xảy ra hoàn toàn. Một số nhóm bảo vệ có thể được ưu tiên hơn so với các nhóm khác do thuận tiện hoặc do dễ loại bỏ.

Bước khử bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện đã biết trong lĩnh vực này.

Bước thể cũng có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Khi cần, các nhóm chức mà có thể nhạy với điều kiện phản ứng trong bước thể có thể được bảo vệ trước, sau đó được khử bảo vệ khi phản ứng thể được thực hiện.

Do đó, khi cần loại bỏ nhóm bảo vệ nitơ R29 và thay thế nguyên tử nitơ liên kết với V bằng một nhóm R3, hai bước này sẽ được thực hiện theo thứ tự phụ thuộc vào điều kiện phản ứng của mỗi bước này.

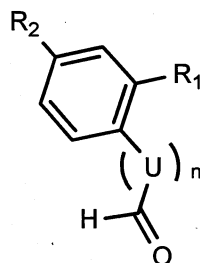
Hơn nữa, cũng có thể cần thực hiện các bước tạo nhóm chức khác đối với hợp chất này bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Bước (c1):

Bước này có thể được thực hiện trong sự có mặt của axit hữu cơ hoặc vô cơ được dụng hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được dụng như nêu trên.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó, V là CH₂, và tốt hơn nếu U là CH₂, bao gồm các bước sau:

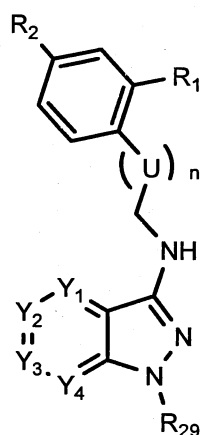
(a2) cho hợp chất có công thức (A) như nêu trên phản ứng amin hóa khử với aldehyt có công thức (D):



(D)

trong đó, R₁, R₂, U và n như nêu trên,

để thu được hợp chất có công thức (E):



(E)

trong đó, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, R₁, R₂, R₂₉, U và n như nêu trên,

(b2) tùy ý loại bỏ nhóm bảo vệ nitơ R₂₉ và/hoặc thay thế nguyên tử nitơ liên kết với V bằng R₃ không phải là H trong hợp chất có công thức (E) thu được ở bước (a2) để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó, V là CH₂, và

(c2) tùy ý tạo muối của hợp chất có công thức (I) thu được ở bước (b2) để thu được muối được dụng của hợp chất này.

Bước (a2):

Bước này được thực hiện trong sự có mặt của chất khử như bohydrua và cụ thể là NaBH₄, NaBH(OAc)₃ hoặc NaBH₃CN.

Tốt hơn nếu phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ phòng, tức là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 40°C, cụ thể là nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi như đicloetan (DCE), tetrahydrofuran (THF) hoặc axetonitril, tùy ý trong sự có mặt của nước, axit axetic hoặc axit trifloaxetic.

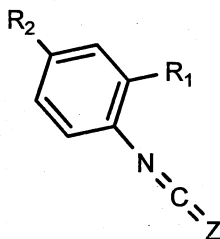
Hợp chất có công thức (A) và (D) có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả chi tiết dưới đây.

Bước (b2): xem bước (b1)

Bước (c2): xem bước (c1)

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó V là C(O) hoặc C(S), n bằng 1 và U là NH, bao gồm các bước sau:

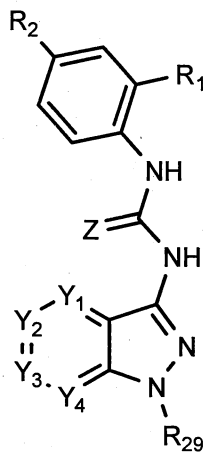
(a3) cho hợp chất có công thức (A) như nêu trên ghép cặp với hợp chất có công thức (F):



(F)

trong đó, R₁ và R₂ như nêu trên và Z là O hoặc S,

để thu được hợp chất có công thức (G):



(G)

trong đó, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, R₁, R₂, R₂₉, và Z như nêu trên,

(b3) tùy ý loại bỏ nhóm bảo vệ nitơ R₂₉ và/hoặc thay thế nguyên tử nitơ liên kết với V bằng R₃ không phải là H trong hợp chất có công thức (G) thu được ở bước (a3) để

thu được hợp chất có công thức (I) trong đó, V là C(O) hoặc C(S), n bằng 1 và U là NH, và

(c3) tùy ý tạo muối của hợp chất có công thức (I) thu được ở bước (b3) để thu được muối được dụng của hợp chất này.

Bước (a3):

Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện đã biết trong lĩnh vực này.

Tốt hơn nếu, dung môi nhường proton phân cực hoặc không phân cực có thể được sử dụng như diclometan, axeton, axetonitril, tetrahydrofuran hoặc đioxan.

Hợp chất có công thức (A) và (F) có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả chi tiết dưới đây.

Bước (b3): xem bước (b1)

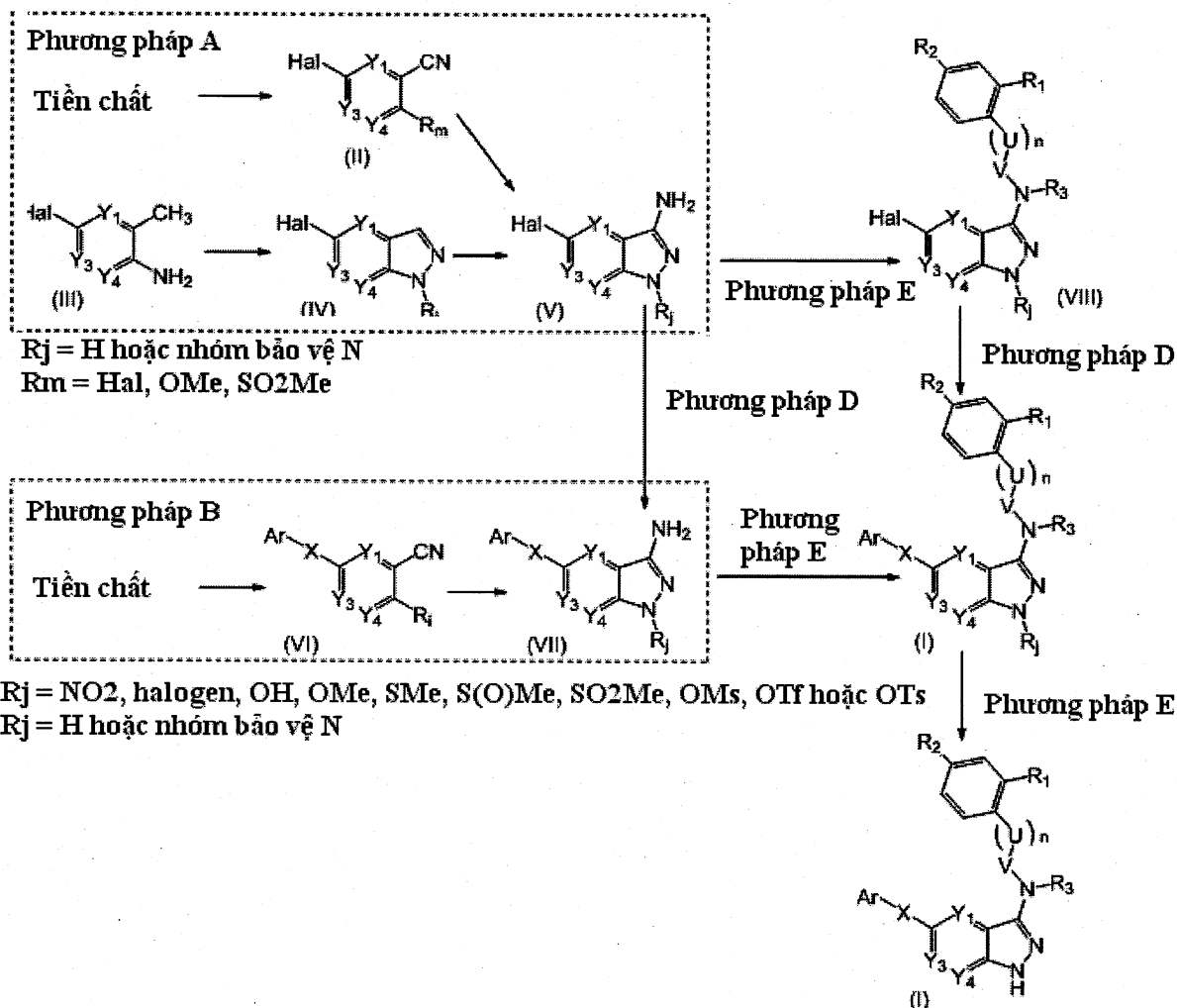
Bước (c3): xem bước (c1)

Khi hợp chất có công thức (I) được điều chế theo các phương pháp nêu trên, hợp chất này có thể được phân tách khỏi hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, và tốt hơn nếu hợp chất này được phân tách khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách bay hơi dung môi, kết tinh và lọc, v.v..

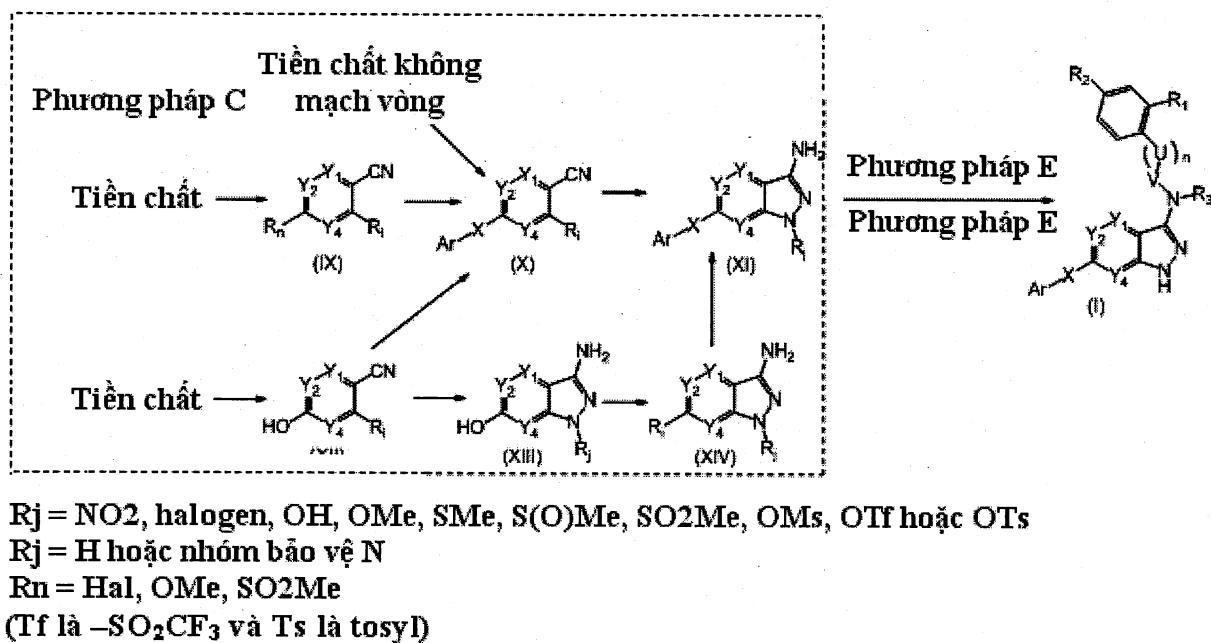
Khi cần, hợp chất này có thể được tinh chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, và tốt hơn nếu hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký silicagel, kết tinh lại khi hợp chất này ở dạng tinh thể, v.v..

Do đó, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các phương pháp được thể hiện trong sơ đồ 1a và 1b.

Sơ đồ 1a



Sơ đồ 1b

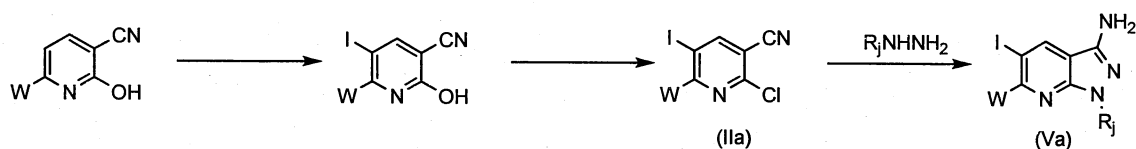


Hợp chất có công thức (I) được điều chế theo phương pháp A từ hợp chất có công thức (V) có cấu tạo nhân dị vòng hai vòng được halogen hóa có một nhóm amin bậc một nằm ngoài vòng này. Hợp chất có công thức (V) được điều chế từ hợp chất trung gian có công thức (II) hoặc (III).

Phương pháp A1:

Hợp chất có công thức (V) được điều chế theo phương pháp A1 từ hợp chất iot hóa như được thể hiện trong sơ đồ 2 hoặc từ hợp chất brom hóa như được thể hiện trong sơ đồ 3 trong đó, W được xác định như trong hợp chất có công thức (I), và tốt hơn nếu W là H, (C₁-C₆)alkyl hoặc aryl, và R_j=H hoặc nhóm bảo vệ N.

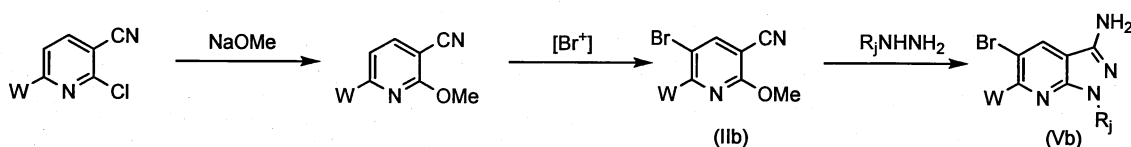
Sơ đồ 2



Trong sơ đồ 2, 2-clo-5-iodonicotinonitril tùy ý được thể (IIa) được điều chế từ hydroxynicotinonitril tương ứng bằng cách sử dụng tiếp một chất iot hóa như N-iodosuccinimide (NIS), hoặc iot phân tử với một bazơ vô cơ, ví dụ K₂CO₃ hoặc Na₂CO₃, tốt hơn nếu trong dung môi phân cực như DMF nóng, sau đó xử lý bằng photpho oxyclorua, tinh khiết hoặc pha loãng trong dung môi không phân cực có nhiệt độ sôi cao, hoặc chất phản ứng clo hóa tương đương khác đã biết trong lĩnh vực này. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 200°C. Sau đó, hợp chất (IIa) được biến đổi thành 5-iodo-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin tùy ý được thể (Va) bằng phản ứng của nó, tốt hơn nếu trong điều kiện gia nhiệt, trong sự có mặt của hydrazin tùy ý mang một nhóm bảo vệ N như trityl, *tert*-butyl hoặc BOC.

Hợp chất tương tự được brom hóa có công thức (V) như được mô tả trong sơ đồ 1a có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong các tài liệu: Witherington *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 1577-1580 và Lijuan Chen *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 4273-4278. Để thuận tiện, hợp chất này được điều chế theo sơ đồ 3.

Sơ đồ 3

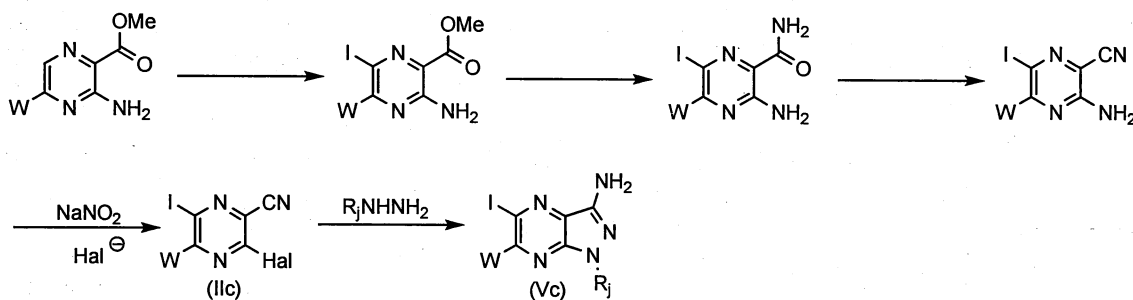


2-metoxi-nicotinotrile được tạo nhóm chức tùy ý được điều chế bằng phản ứng của natri metanolat trong metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng -20°C và nhiệt độ sôi của hỗn hợp. Theo cách khác, hợp chất này có thể được điều chế bằng cách metyl hóa 2-hydroxynicotinonitril hoặc các phương pháp nêu trên. Phản ứng brom hóa 2-metoxynicotinonitril được thực hiện với đibromin trong axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 110°C . Phương pháp điều chế pyrazol được thực hiện bằng phản ứng giữa một lượng dư hydrazin, đã được tạo nhóm chức hoặc chưa được tạo nhóm chức, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C trong sự có mặt của dung môi phân cực như nước, etanol, tetrahydrofuran (THF) hoặc dung môi bất kỳ khác với các đặc tính tương đương. Theo cách khác, cũng có thể sử dụng hydrazin ở dạng muối hoặc hydrat, không chứa dung môi.

Phương pháp A2:

Hợp chất pyrazolopyrazin được tạo nhóm chức được điều chế theo phương pháp A2 được thể hiện trong sơ đồ 4 trong đó, R_j là H hoặc nhóm bảo vệ N, Hal là halogen và cụ thể là W là H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ hoặc aryl.

Sơ đồ 4



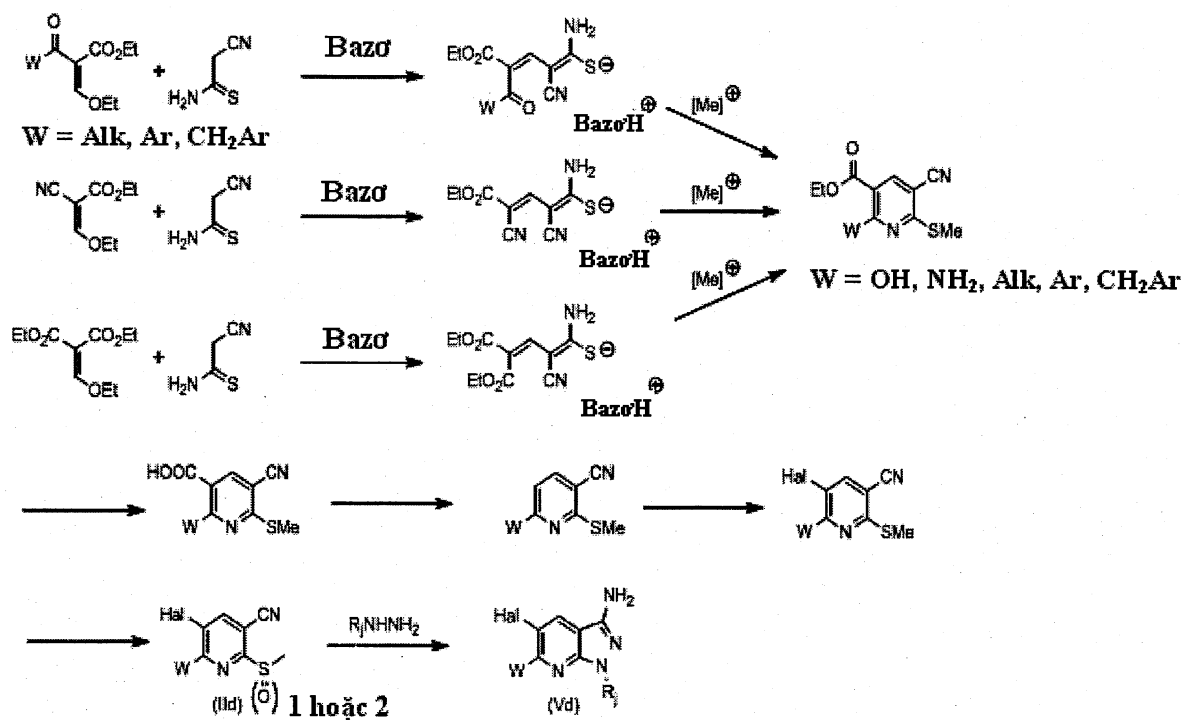
Hợp chất 3-amino-6-iodopyrazin-2-carboxamid được tạo nhóm chức tùy ý được điều chế theo hai bước từ metyl 3-aminopyrazin-2-carboxylat tương ứng bằng phản ứng iot hóa trong sự có mặt của N-iodosuccinimide hoặc iot phân tử tùy ý trong sự có mặt của đồng nhân tố như KIO_3 , AgCO_2CF_3 , Ag_2SO_4 , AlCl_3 , CuCl_2 hoặc HgO , được theo sau bởi phản ứng chuyển hóa nhóm chức metyl este thành carboxamid, tốt hơn nếu bằng cách sử dụng amoniac trong dung môi phân cực như nước, metanol hoặc THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C . Tiếp theo, nhóm chức carboxamid của 3-amino-6-

iodopyrazin-2-carboxamit được tạo nhóm chức tùy ý được chuyển hóa thành nitril bằng cách sử dụng các chất loại nước như, $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$, SOCl_2 , PhSO_2Cl , P_2O_5 , TsCl , COCl_2 , DCC/py ($\text{N,N}'$ -đixyclohexylcarbodiimide/pyridin) hoặc $(\text{COCl})_2$ được sử dụng tùy theo hoàn cảnh trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như pyridin. Phương pháp được ưu tiên bao gồm sử dụng photpho oxyclorea trong dimethylformamit (DMF). Khử bảo vệ nhóm chức dimethylformiminitamit được thực hiện bằng cách xử lý với axit như dung dịch nước axit clohydric hoặc các chất phản ứng bất kỳ khác có đặc tính tương đương. Phương pháp điều chế vòng pyrazol được thực hiện bằng phản ứng Sandmeyer, đã biết trong lĩnh vực này, sau đó phản ứng trong sự có mặt của hydrazin, đã được tạo nhóm chức hoặc chưa được tạo nhóm chức, trong các điều kiện như được mô tả trong các phương pháp dưới đây. Theo cách khác, muối diazoni, hợp chất trung gian của phản ứng Sandmeyer, có thể được khử bằng cách sử dụng, ví dụ thiếc clorua trong môi trường axit hoặc các tác nhân tương đương khác, để tạo ra nhóm chức hydrazin có thể thực hiện đóng vòng nội phân tử dưới tác động của nhiệt.

Phương pháp A3:

Hợp chất có công thức (V) có một nhóm chức có thể thay đổi ở vị trí 6 của vòng đôi pyrazolopyridin được điều chế theo phương pháp A3 được thể hiện trong sơ đồ 5.

Sơ đồ 5



Phản ứng của xyanothioaxetamid với etyl 3-etoxyacrilat được thể khác nhau được thực hiện theo các phương pháp được mô tả trong tài liệu: Litvinov et al. Russ. Chem. Bull., 1999, 48(1), 195-196 và Tsann-Long Su et al., J. Med. Chem., 1988, 31, 1209-1215 có thể thu được, theo phản ứng hai bước, etyl 5-xyano-6-(metylthio)nicotinat mang một nhóm chức có thể thay đổi ở vị trí 2. Các phương pháp tổng hợp này được thực hiện, ở bước thứ nhất, trong dung môi phân cực khan, ví dụ etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 70°C trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như metylmorpholin, triethylamin, DIPEA (N,N-diisopropyletylamin) hoặc DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en). Bước thứ hai là đóng vòng nội phân tử và alkyl hóa được thực hiện bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian thioamidat trong dung môi phân cực, ví dụ etanol, trong sự có mặt của chất alkyl hoá thích hợp như halogenua alkyl hoặc dialkyl sulfat đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C.

Axit 5-xyano-6-(metylthio)nicotinic được thể ở vị trí 2 được điều chế bằng cách xà phòng hoá etyl este tương ứng theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, tốt hơn nếu bằng cách sử dụng lithi hydroxit nóng. Phản ứng khử carboxyl của các hợp chất được thực hiện bằng cách xử lý nhiệt trong dung môi có nhiệt độ sôi cao như diphenylete ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 250°C.

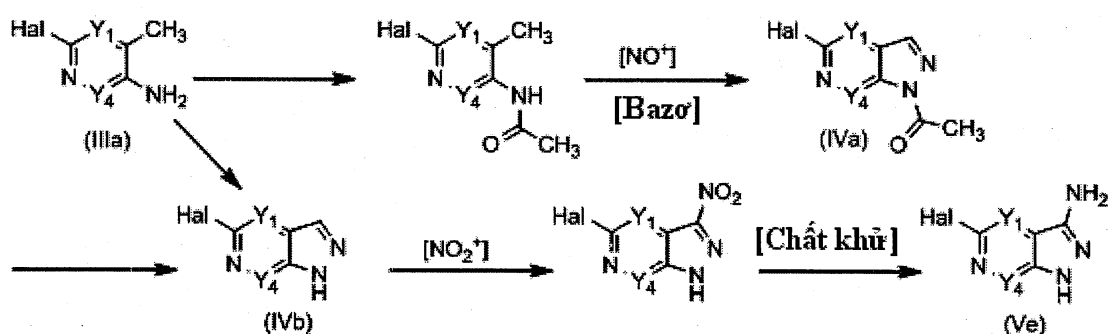
Phản ứng halogen hóa chủ yếu nhằm thu được hợp chất iot hóa, brom hóa hoặc clo hóa, tốt hơn nếu hợp chất iot hóa. Hợp chất iot hóa được điều chế bằng cách xử lý iot phân tử trong sự có mặt của muối bạc, ví dụ Ag_2SO_4 trong dung môi phân cực như ethanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 70°C . Các phương pháp khác, tốt hơn nếu các phương pháp trên cơ sở các muối khác như KIO_3 , AgCO_2CF_3 , AlCl_3 , CuCl_2 hoặc HgO , hoặc các chất iot hóa khác như N-iodosuccinimit, cũng có thể được sử dụng. Các phương pháp brom hóa có thể nhận thức được thường dựa trên các chất như N-bromosuccinimit hoặc dibromin theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Khi W là OH (thường có được do sử dụng diethyl 2-(etoxymetylen)malonat), các hợp chất tương ứng được bảo vệ bởi phản ứng alkyl hóa. Tốt hơn nếu, phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng methyl iotua hoặc bromometan, và bạc cacbonat trong dioxan, THF, axetonitril hoặc axeton, hoặc chất phản ứng tương đương khác như dimethylsulfat. Các 5-halo-2-(metylthio)nicotinonitril thu được được đưa đi oxy hoá các nhóm chức thiomethoxy của chúng, thường là bằng cách sử dụng m-CPBA (axit m-cloperbenzoic), oxon hoặc chất tương đương bất kỳ khác, dẫn đến sự tạo ra sulfoxit tương ứng. Hợp chất này có thể chứa lượng sulfon tương ứng khác nhau, tham gia vào phản ứng trong sự có mặt của hydrazin tùy ý được thể để tạo ra 5-halogeno-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin tương ứng mang nhóm chức có thể thay đổi ở vị trí 6.

Phương pháp A4:

Hợp chất có công thức (V) được điều chế từ hợp chất có công thức (III) theo phương pháp A4 nhờ sự tạo ra hợp chất trung gian của hợp chất có công thức (IV). Hợp chất này được điều chế theo sơ đồ 6. Phương pháp này được mô tả trong các tài liệu: Gueiffier et al. *Heterocycles*, 1999, 51(7), 1661-1667; Gui-Dong Zhu et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 2441-2452.

Sơ đồ 6



Hợp chất có công thức (IIIa), đã được axetyl hóa trước theo một trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, được xử lý bởi isoamyl nitrit, natri nitrit hoặc nitrit hữu cơ hoặc vô cơ tuwowng đương bất kỳ khác, trong nước hoặc axit axetic, trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 3 ngày ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Hợp chất có công thức (IVa) thu được được khử bảo vệ trong các điều kiện axit, ví dụ bằng cách sử dụng axit clohydric, trước khi được đưa đi xử lý bằng các chất nitro hóa như axit nitric đậm đặc hoặc kali nitrat trong axit sulfuric ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 25°C.

Cần phải lưu ý rằng, thông thường có thể chuyển hóa trực tiếp hợp chất có công thức (IIIa) thành hợp chất được khử bảo vệ (IVb).

Nitropyrazol được điều chế theo phương pháp này được khử thành aminopyrazol có công thức (Ve) bằng cách sử dụng SnCl_2 trong axit clohydric. Các phương pháp khác bao gồm việc sử dụng sắt, kẽm hoặc thiếc trong các điều kiện axit và phương pháp hydro hóa có xúc tác trong sự có mặt của phức chất platin, nikel hoặc Pd/C trong môi trường khí hydro hoặc trong sự có mặt của các chất tương đương như xyclohexadien, xyclohexen, natri bohydrua hoặc hydrazin.

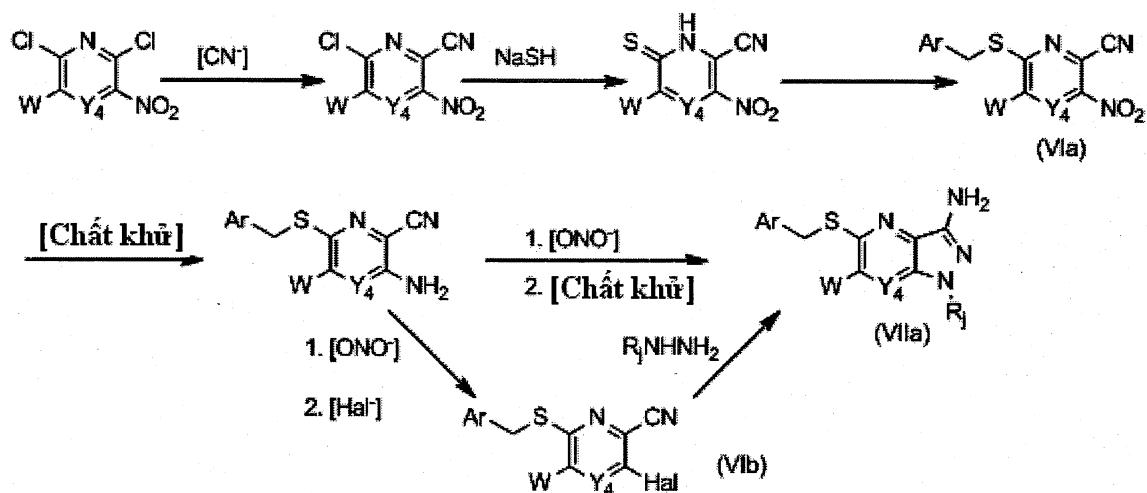
Phương pháp B:

Hợp chất có công thức (I) được điều chế theo phương pháp B từ hợp chất có công thức (VI) có cấu trúc nhân dị vòng hai vòng đã được tạo nhóm chức có nhóm amin nằm ngoài vòng. Hợp chất này được điều chế từ hợp chất trung gian có công thức (VI).

Phương pháp B1:

Phương pháp B1 được thể hiện trong sơ đồ 7, trong đó tốt hơn nếu W là H, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, aryl hoặc benzyl.

Sơ đồ 7



Hợp chất 3-nitro-6-thioxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril và 3-nitro-6-thioxo-1,6-dihydropyrazin-2-carbonitril, tùy ý được tạo nhóm chức ở vị trí 5, được điều chế từ 2,6-điclo-3-nitropyridin hoặc 2,6-điclo-3-nitropyrazin tương ứng bằng phản ứng tiếp theo của muối xyanua, như đồng xyanua, trong dung môi phân cực có nhiệt độ sôi cao như N-metylpyrrolidon ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 200°C; được theo sau bởi phản ứng của dung dịch nước natri hydrosulfit trong dung môi phân cực. Tiếp theo, các hợp chất này được alkyl hóa, ví dụ bằng cách sử dụng benzyl bromua được thế, trong môi trường bazơ, theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Quy trình được ưu tiên bao gồm việc sử dụng dung môi phân cực khan và không proton như axeton ở nhiệt độ sôi của nó và bazơ hữu cơ như pyridin, triethylamin hoặc DIPEA, hoặc bazơ vô cơ như natri, kali hoặc canxi cacbonat. Phản ứng khử chức nitro trong amin tốt hơn nếu được thực hiện bằng cách sử dụng SnCl₂ trong axit clohydric. Các phương pháp khác bao gồm việc sử dụng sắt, kẽm hoặc thiếc trong các điều kiện axit và các phương pháp hydro hóa có xúc tác trong sự có mặt của phức chất platin, nikel hoặc Pd/C trong môi trường khí hydro hoặc trong sự có mặt của các chất tương đương như xyclohexadien, xyclohexen, natri bohđrua hoặc hydrazin.

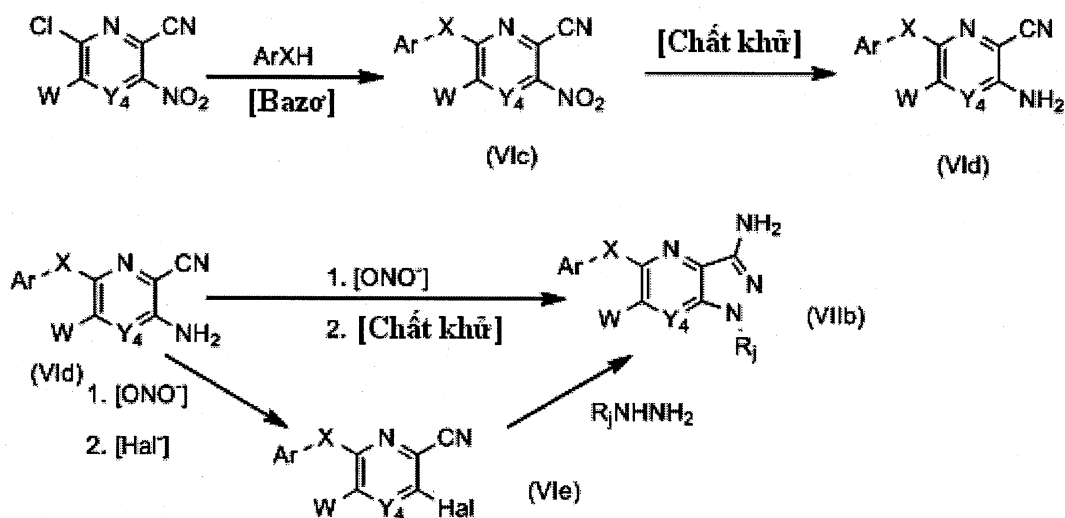
Trong một số trường hợp, hợp chất của phản ứng khử, ngoài việc có nhóm amin bậc một, còn có chức carboxamit được tạo ra từ quá trình thủy phân nhóm chức nitril. Trong trường hợp này, việc phân tách 3-aminopicolinonitril hoặc 3-aminopyrazin-2-carbonitril tương ứng có thể được thực hiện bằng cách loại nước carboxamit này thành nitril có sử dụng photpho oxyclorea trong sự có mặt của DMF hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực này. Cuối cùng, việc tạo vòng aminopyrazol được thực hiện tốt hơn nếu bằng cách điều chế diazoni, thu được nhờ phản ứng tiếp theo ở nhiệt độ thấp

của isoamyl nitrit, natri nitrit hoặc nitrit hữu cơ hoặc vô cơ tương đương bất kỳ khác, trong nước, axit clohydric, axit axetic hoặc axit sulfuric, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C, được theo sau bởi phản ứng khử hợp chất này thành hydrazin và phản ứng đóng vòng nội phân tử được hoạt hóa bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng. Tốt hơn nữa, phản ứng khử được thực hiện với thiếc clorua trong các điều kiện axit nhưng cũng có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa có xúc tác hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực này. Theo một cách khác, ở bước cuối, có thể hiểu rằng hợp chất trung gian diazonium thực hiện phản ứng Sandmeyer trong đó, nhóm chức này được thế bằng nguyên tử halogen, như iot, bằng cách phản ứng với muối thích hợp, như NaI. Khi tùy chọn này là được ưu tiên, sự tạo vòng aminopyrazol được thực hiện bằng cách sử dụng hydrazin, đã được tạo nhóm chức hoặc chưa được tạo nhóm chức, trong dung môi phân cực như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 150°C.

Phương pháp B2:

Theo cách khác, có thể sử dụng phản ứng thế ái nhân thơm để tạo nhóm chức cho vòng pyridin hoặc pyrazin ở vị trí 6. Trong trường hợp này, chất ái nhân được sử dụng là phenol, thiophenol, rượu benzylic hoặc rượu thiobenzylic, anilin hoặc benzylamin, đã được tạo nhóm chức hoặc chưa được tạo nhóm chức. Phương pháp này được thể hiện trong sơ đồ 8a, trong đó tốt hơn nếu W là H, (C₁-C₆)alkyl, aryl hoặc benzyl.

Sơ đồ 8a



Khi X là O hoặc S, 6-clo-3-nitropicolinonitril và 6-clo-3-nitropyrazin-2-carbonitril, tùy ý được thế ở vị trí 5, được phản ứng trong sự có mặt của chất ái nhân, rượu hoặc thiol thích hợp, trong dung môi phân cực như axetonitril trong sự có mặt của bazơ vô cơ như kali hoặc natri cacbonat. Các dung môi như DMSO (đimetylsulfoxit), DMF (đimetylformamit), axeton, THF (tetrahydrofuran) hoặc pyridin cũng có thể được sử dụng. Khi cần, phản ứng này có thể được xúc tác bởi tác dụng của đồng và cũng có thể được thực hiện mà không cần dung môi. Thông thường, quy trình được ưu tiên có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C.

Theo cách khác, bazơ như pyridin, DIPEA, diisopropylamin, triethylamin, DBU, kali tert-butyilat, NEt_3 hoặc NaH cũng có thể được sử dụng.

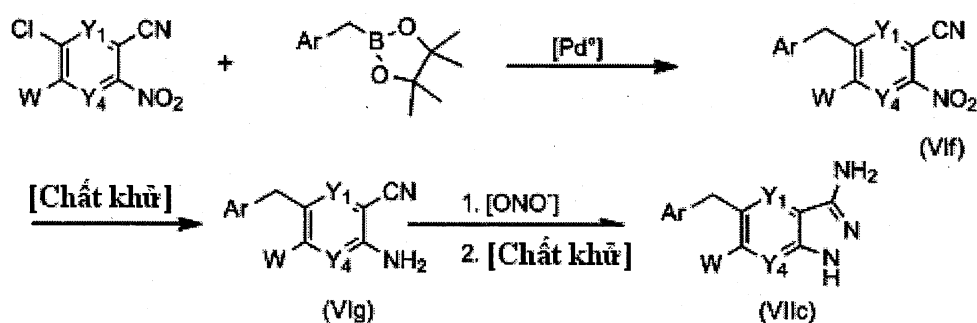
Khi X là N, toluen là dung môi được ưu tiên và triethylamin (NEt_3) là bazơ được chọn.

Các bước tiếp theo, cho đến bước tổng hợp các hợp chất có công thức (VIIb), là giống hệt với các bước được nêu trong phương pháp B1 nêu trên.

Phương pháp B3:

Phương pháp B3, nêu trong sơ đồ 8b, là biến thể của phương pháp B2 được đặc trưng bởi bước thứ nhất thu được từ phản ứng ghép cặp có xúc tác giữa benzyl boronat, ở dạng axit hoặc este, và hợp chất 6-clo-3-nitropicolinonitril hoặc 6-clo-3-nitropyrazin-2-carbonitril. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng biết rõ rằng cũng có thể thực hiện phản ứng ghép cặp có xúc tác bằng cách sử dụng các chất xúc tác và các hợp chất benzyl khác. Trong số phản ứng này, phản ứng Stille, trên cơ sở phức chất thiếc, hoặc phản ứng trên cơ sở các hợp chất kẽm hữu cơ có thể được sử dụng.

Sơ đồ 8b

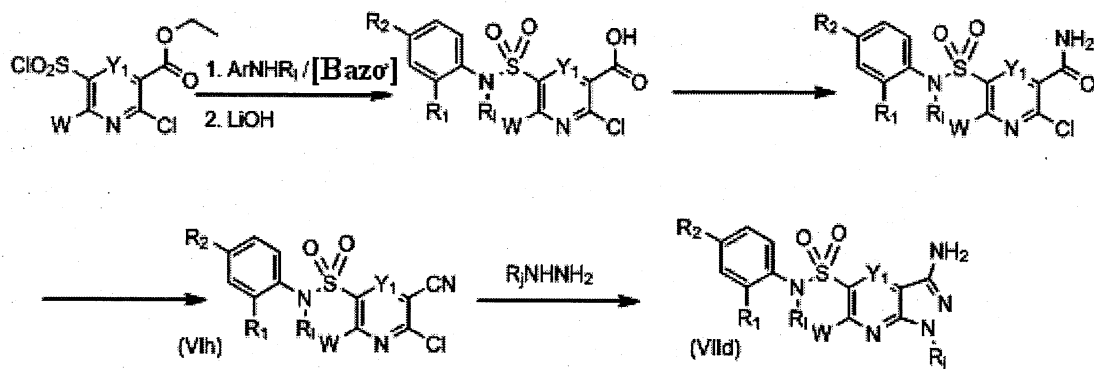


Hợp chất 2-benzyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan tùy ý được thể thu được nêu trên, ví dụ từ benzyl clorua và octametyl-bi-dioxaborolan tương ứng trong đioxan trong sự có mặt của kali axetat và Pt(dppf)Cl_2 (dppf =1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen). Hợp chất này được phản ứng cùng với 6-clo-3-nitropicolinonitril, 6-clo-3-nitropyrazin-2-carbonitril tùy ý được thể ở vị trí 5 hoặc 5-clo-2-nitronicotinonitril tùy ý được thể ở vị trí 6 và chất xúc tác paladi như Pd(dppf)Cl_2 hoặc $\text{Pd(PPh}_3)_4$, bazơ hữu cơ như trietylamin hoặc alcoholat, hoặc bazơ vô cơ như natri, kali hoặc xesi cacbonat trong dung môi như toluen, benzen, THF hoặc đioxan. Tốt hơn nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 20°C đến 00°C . Hợp chất của phản ứng này tương ứng với hợp chất 6-benzyl-3-nitropicolinonitril, 6-benzyl-3-nitropyrazin-2-carbonitril hoặc 5-benzyl-2-nitronicotinonitril được thể mà các bước biến đổi chúng tiếp theo là tương tự như phương pháp B1.

Phương pháp B4:

Phương pháp B4 được thể hiện trong sơ đồ 9, cho phép tạo ra nhân hai vòng pyrazolopyridin và pyrazolopyrazin tùy ý được tạo nhóm chức với aryl sulfonamit, trong đó R_1 là $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ và tốt hơn nếu W là H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, aryl hoặc benzyl.

Sơ đồ 9



Hợp chất etyl 2-clo-5-(closulfonyl)nicotinat cần cho trình tự phản ứng này có thể được điều chế theo các phương pháp được Levett P.C. và đồng tác giả mô tả trong tài liệu: Org. Proc. Res. Dev., 2002, 6(6), 767-772; WO 01/98284 và WO 2008/010964.

Sulfonamit được điều chế bằng cách trộn 2-clo-5-(closulfonyl)nicotinat với anilin bậc một hoặc bậc hai, tùy ý được tạo nhóm chức, trong dung môi không nhường proton như điclotetan, THF, axeton hoặc axetonitril trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như

triethylamin (NEt_3), pyridin hoặc DIPEA. Bazoơ vô cơ như natri hoặc kali cacbonat cũng có thể được sử dụng. Nhiệt độ phản ứng tối ưu nằm trong khoảng từ 0°C đến 70°C .

Do đó, phản ứng xà phòng hoá của hợp chất đạt được, tốt hơn nếu bằng cách sử dụng lithi hydroxit trong hỗn hợp THF/nước, cho phép tạo ra axit 2-clo-5-(N-phenylsulfamoyl)nicotinic tương ứng.

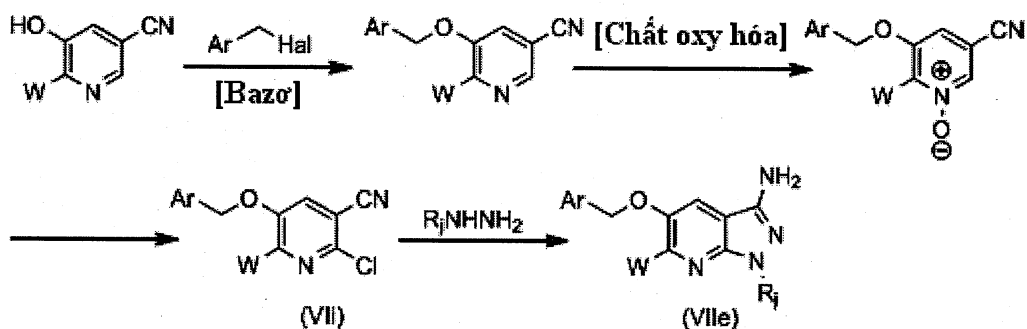
Axit clorua tương ứng được điều chế bằng cách xử lý với thionyl clorua trong toluen trong điều kiện hồi lưu hoặc theo phương pháp loại hydroclorua khác đã biết trong lĩnh vực này. Phản ứng của các hợp chất trung gian này với dung dịch nước amoniac tạo ra 2-clo-5-(N-phenylsulfamoyl)nicotinamit được tạo nhóm chức tùy ý, hợp chất này sau đó tham gia vào phản ứng loại nước, tốt hơn nếu bằng cách sử dụng POCl_3 , ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 150°C . Các chất khác như P_2O_5 hoặc trifloaxetic anhydrit và pyridin cũng có thể được sử dụng.

Cuối cùng, hợp chất có công thức (VIh) được cho phản ứng trong sự có mặt của hydrazin, đã được tạo nhóm chức hoặc chưa được tạo nhóm chức, trong dung môi phân cực như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 150°C để tạo ra hợp chất tương ứng có công thức (VIIId).

Phương pháp B5:

Hợp chất hai vòng pyrazolopyridin tùy ý được tạo nhóm chức benzyl ete, tốt hơn nếu trong đó, W là H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, aryl hoặc benzyl được điều chế theo phương pháp B5 được thể hiện trong Sơ đồ 10.

Sơ đồ 10



Phương pháp dưới đây được mô tả trong tài liệu: J. Baldwin et al., J. Heterocyclic Chem., 1980, 17(3), 445-448. Hợp chất 5-hydroxynicotinonitril, tùy ý được tạo nhóm chức ở vị trí 6, được alkyl hóa, thông thường bằng cách sử dụng benzyl halogenua được

tạo nhóm chức tùy ý trong sự có mặt của bazơ. Phương pháp này cần sử dụng dung môi phân cực không proton như DMF và bazơ như NaH. Nhiệt độ phản ứng tối ưu nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C. Theo cách khác, các dung môi có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ THF, DMSO, dioxan, axetonitril, điclorometan hoặc axeton và các bazơ như ^tBuOK, DIPEA, pyridin, triethylamin, DBU hoặc natri, kali hoặc xesi cacbonat.

Phản ứng oxy hoá vòng pyridin thành pyridin-N-oxit được thực hiện bằng cách sử dụng m-CPBA trong điclorometan ở nhiệt độ phòng. Tuy nhiên, có thể sử dụng nhiều phương pháp khác, tốt hơn nếu các phương pháp dựa trên việc sử dụng natri percarbonat trong sự có mặt của chất xúc tác rheni, natri perborat trong sự có mặt của axit axetic hoặc phức chất ure-hydro peroxit.

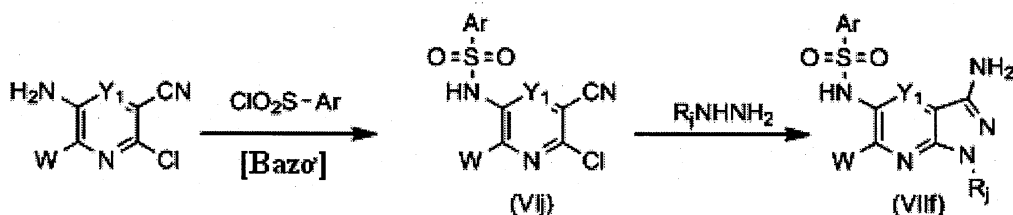
Các hợp chất pyridin-N-oxit được xử lý bằng photpho oxyclorea tạo ra 2-clonicotinonitril (VI) tương ứng.

Phản ứng của chúng với hydrazin, đã được tạo nhóm chức hoặc chưa được tạo nhóm chức, trong dung môi phân cực như isopropanol hoặc etanol trong điều kiện gia nhiệt tạo ra hợp chất vòng đôi pyrazolopyridin (VIIe) mong muốn.

Phương pháp B6:

Phương pháp B6, nêu trong sơ đồ 10a, cho phép tạo ra pyrazolopyridin tùy ý được tạo nhóm chức và vòng đôi pyrazolopyrazin có các nhóm chức sulfonamit đảo ngược, tốt hơn nếu có W là H, (C₁-C₆)alkyl, aryl hoặc benzyl.

Sơ đồ 10a



Phương pháp dưới đây bao gồm bước tạo nhóm chức sulfonamit từ amin thơm và arylsulfonyl halogenua, hoặc các chất phản ứng tương đương bất kỳ khác, trong sự có mặt của bazơ, có thể tùy ý được đưa vào ở dạng dung môi hoặc đồng dung môi. Theo cách khác, arylsulfonyl halogenua hoặc hợp chất tương đương của nó có thể được tạo ra *in situ*.

Phản ứng của các hợp chất này với hydrazin, đã được tạo nhóm chức hoặc chưa được tạo nhóm chức, trong dung môi phân cực như isopropanol hoặc etanol trong điều kiện gia nhiệt tạo ra vòng đôi pyrazolopyridin và pyrazolopyrazin (VIIf) mong muốn.

Phương pháp C:

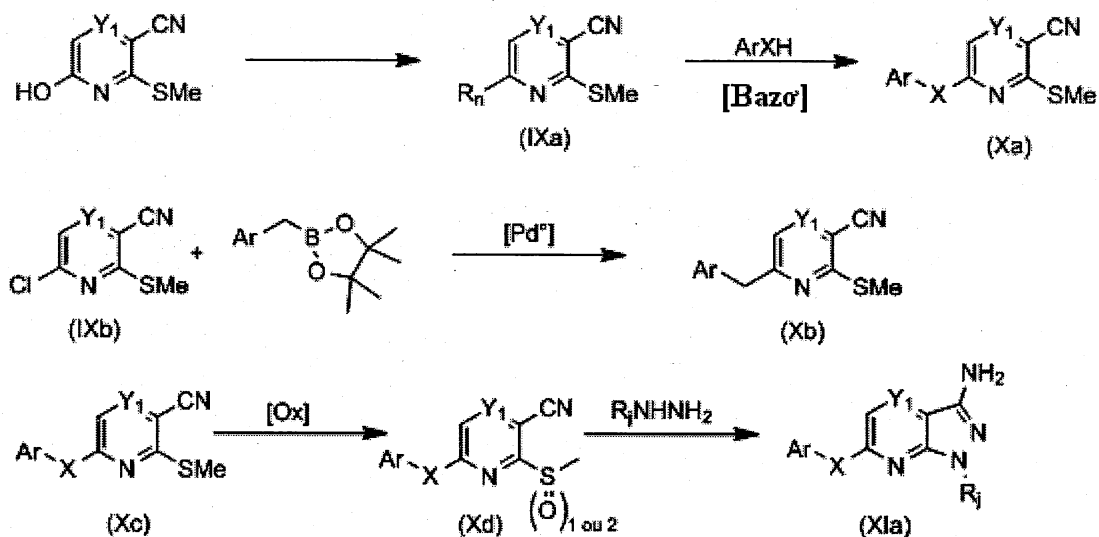
Hợp chất có công thức (XI) như được mô tả trong sơ đồ 1 được điều chế theo phương pháp C.

Phương pháp C1:

Phương pháp C1, nêu trong sơ đồ 11, được sử dụng để điều chế pyrazolopyridin và pyrazolopyrazin được tạo nhóm chức ở vị trí 6 trong đó, R_n là halogen, mesylat, tosylat hoặc triflat, X là O, S, NH, N-(C₁-C₂)alkyl, và tùy ý CH₂ đối với (Xc) và (Xd), và R_j là H hoặc nhóm bảo vệ N.

Phương pháp này cũng có thể được sử dụng để điều chế hợp chất chứa nhóm hai nguyên tử X tương ứng, tốt hơn nếu nhóm ArX là: -ArCH₂NH-, -ArCH₂N(R₄)-, -ArCH₂O-, -ArCH₂S-, -ArCH₂CH₂-, -ArCHCH-, hoặc -ArCC-.

Sơ đồ 11



Hợp chất 6-hydroxy-2-(methylthio)nicotinonitril hoặc 5-hydroxy-3-(methylthio)pyrazin-2-carbonitril được khử hydroclorua, trong sự có mặt của photpho oxyclorea, cùng với hoặc không cùng với dung môi, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 180°C. Khi dung môi được sử dụng, dung môi không phân cực có nhiệt độ sôi cao như toluen hoặc xylen sẽ được ưu tiên. Theo cách khác, có thể hoạt hóa 6-hydroxy-2-

(methylthio)nicotinonitril và 5-hydroxy-3-(methylthio)pyrazin-2-carbonitril bằng cách biến độ các hợp chất này thành hợp chất sulfonic este thông qua quá trình điều chế tosylat, mesylat hoặc triflat tương ứng. Khi tùy chọn này được ưu tiên, việc sử dụng tosyl, mesyl hoặc triflyl clorua trong dung môi như toluen, diclometan, THF, axetonitril, axeton hoặc đioxan trong sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ cho phép tạo ra hợp chất này.

Tiếp theo, hợp chất 6-clo-2(methylthio)nicotinonitril và 5-clo-3-(methylthio)pyrazin-2-carbonitril tương ứng thu được, hoặc chất đồng đẳng sulfonic este của chúng khi tùy chọn này được ưu tiên, được cho phản ứng với chất ái nhân như phenol, anilin hoặc thiophenol trong phản ứng thế ái nhân thơm. Trong trường hợp này, phản ứng được thực hiện trong dung môi phân cực như DMSO, DMF, axeton, THF hoặc axetonitril, trong sự có mặt của bazơ như kali tert-butylat hoặc NaH. Khi cần, phản ứng này có thể được xúc tác bởi đồng và cũng có thể được thực hiện mà không cần dung môi. Tốt hơn nếu, phương pháp này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C.

Theo cách khác, cũng có thể sử dụng bazơ hữu cơ như pyridin, diisopropylamin, triethylamin hoặc DBU, hoặc bazơ vô cơ như natri hoặc kali cacbonat.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (IXb) có thể tham gia phản ứng ghép cặp có xúc tác như phản ứng Suzuki. Trong trường hợp này, hợp chất này được bổ sung vào cùng với 2-benzyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan tùy ý được thể được mô tả trong phương pháp B3 trước đó, chất xúc tác paladi như Pd(dppf)Cl₂ hoặc Pd(PPh₃)₄, bazơ hữu cơ như triethylamin hoặc alcoholat, hoặc bazơ vô cơ như natri, kali hoặc xesi cacbonat trong dung môi như toluen, benzen, THF hoặc đioxan. Tốt hơn nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C.

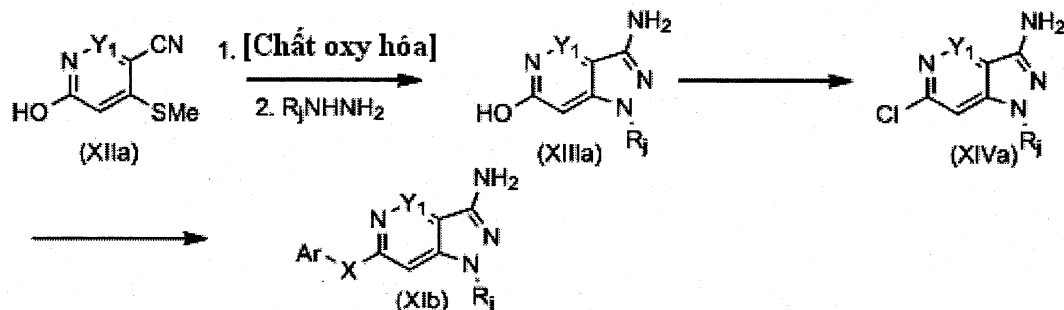
Tiếp theo, hợp chất thu được theo một hoặc một trong số các phương pháp này được oxi hóa, thường bằng cách sử dụng m-CPBA hoặc oxon để tạo ra methyl sulfoxit hoặc methyl sulfon tương ứng. Hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp được sử dụng trực tiếp trong phương pháp điều chế vòng aminopyrazol bằng cách sử dụng hydrazin tùy ý được thể trong dung môi phân cực như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 150°C.

Theo cách khác, có thể biến đổi trình tự phản ứng, tốt hơn nếu bằng cách đảo ngược các bước tổng hợp.

Phương pháp C2:

Phương pháp C2, nêu trong sơ đồ 12, được sử dụng để điều chế pyrazolopyridin và pyrazolopyridazin được tạo nhóm chức ở vị trí 6 trong đó, X là O, S, NH, N-(C₁-C₂)alkyl, hoặc CH₂ và R_j là H hoặc nhóm bảo vệ N.

Sơ đồ 12



Hợp chất 6-hydroxy-4-(methylthio)nicotinonitril hoặc 6-hydroxy-4-(methylthio)pyridazin-3-carbonitril được oxy hóa, thường bằng cách sử dụng m-CPBA hoặc oxon để tạo ra methyl sulfoxit hoặc methyl sulfon tương ứng. Hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp được sử dụng trực tiếp trong phương pháp điều chế vòng aminopyrazol bằng cách sử dụng hydrazin tùy ý được thể trong dung môi phân cực như ethanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 150°C.

Pyrazolopyridin và pyrazolopyridazin thu được ở trên được đưa vào phản ứng loại hydroclorua, thường trong sự có mặt của photpho oxycloclorua, cùng với hoặc không cùng với dung môi, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 180°C. Khi dung môi được sử dụng, dung môi không phân cực có nhiệt độ sôi cao như toluen hoặc xylen sẽ được ưu tiên. Tiếp theo, 6-clo-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-amin và 6-clo-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-amin tùy ý được thể tương ứng thu được được cho phản ứng với chất ái nhân như phenol, anilin hoặc thiophenol trong phản ứng thế ái nhân thơm. Trong trường hợp này, phản ứng này được thực hiện trong dung môi phân cực như DMSO, DMF, axeton, THF hoặc axetonitril, trong sự có mặt của bazơ như kali *tert*-butylat hoặc NaH. Khi cần, phản ứng này có thể được xúc tác dưới tác dụng của đồng và cũng có thể được thực hiện mà không cần dung môi. Tốt hơn nếu, phương pháp này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C.

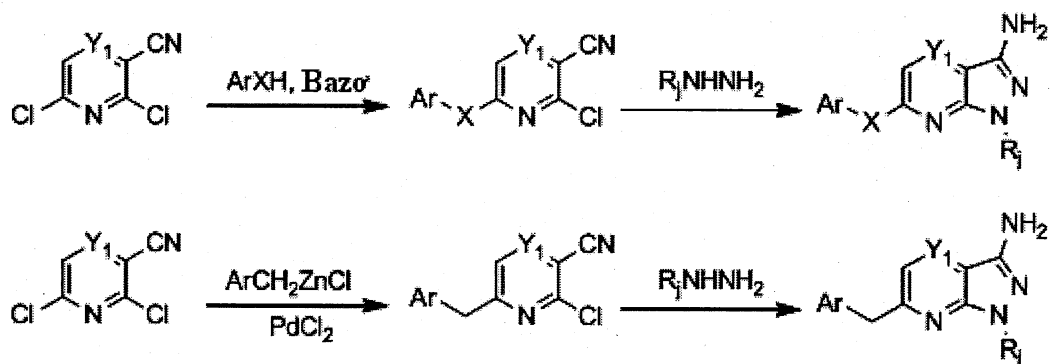
Theo cách khác, cũng có thể sử dụng các bazơ hữu cơ như pyridin, diisopropylamin, trietylamin hoặc DBU, hoặc bazơ vô cơ như natri hoặc kali cacbonat.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (XIVa) có thể tham gia phản ứng ghép cặp có xúc tác như phản ứng Suzuki. Trong trường hợp này, hợp chất này được bổ sung vào cùng với 2-benzyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan tùy ý được thể nêu trong phương pháp B3, chất xúc tác paladi như Pd(dppf)Cl_2 hoặc $\text{Pd(PPh}_3)_4$, bazơ hữu cơ như triethylamin hoặc alcoholat, hoặc bazơ vô cơ như natri, kali hoặc xesi cacbonat trong dung môi như toluen, benzen, THF hoặc dioxan. Tốt hơn nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C .

Phương pháp C3:

Phương pháp C3, nêu trong sơ đồ 12a, là biến thể của phương pháp C1 dựa trên sự tạo chức chọn lọc theo vùng của 2,6-diclonicotinonitril bằng chất ái nhân anion như phenat hoặc thiophenat, hoặc bằng hợp chất cơ-kim như benzyl kẽm clorua. Trong trường hợp sử dụng benzyl kẽm clorua, phản ứng được xúc tác bởi phức chất paladi(II) chẳng hạn. Clonicotinonitril thu được nêu trên được biến đổi thành pyrazolopyridin tương ứng, trong trường hợp $\text{Y}_1 = \text{CH}$, bằng phương pháp tương tự như phương pháp A1.

Sơ đồ 12a



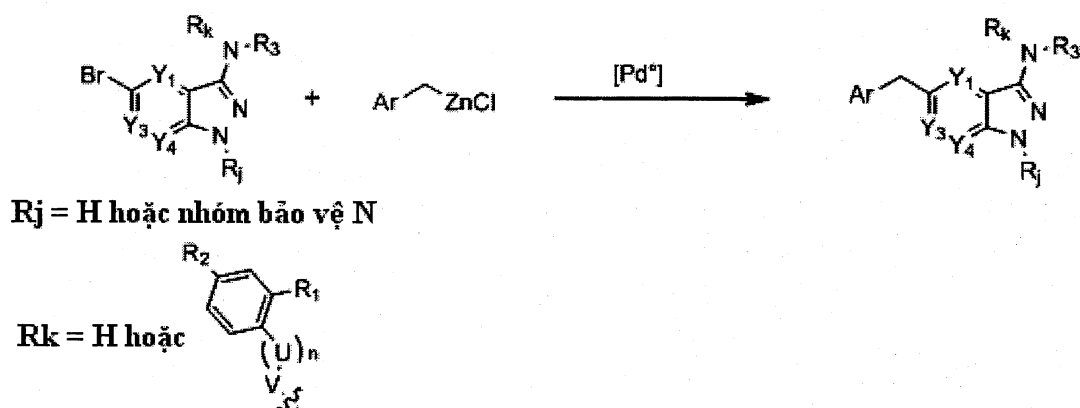
Phương pháp D:

Phương pháp này được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (VII) bằng cách sử dụng các phương pháp ghép cặp có xúc tác khác nhau.

Phương pháp D1:

Phương pháp D1, nêu trong sơ đồ 13, sử dụng phản ứng ghép cặp như được mô tả trong J.A.C.S., 1984, 106, 158 giữa hợp chất kẽm hữu cơ được điều chế *in situ* và aryl bromua được xúc tác bởi phức chất paladi.

Sơ đồ 13

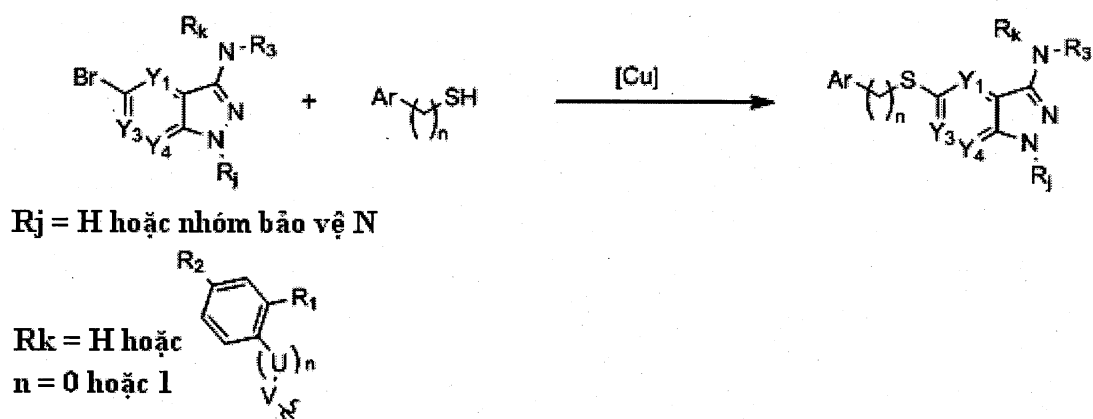


3-amino-điazainđazol tùy ý được thế hoặc 3-amino-azainđazol được bổ sung vào cùng với kẽm benzyl clorua, tùy ý được thế, trong dung môi phân cực không proton như THF hoặc đioxan, trong sự có mặt của lượng chất xúc tác phức chất paladi như $(\text{dppf})_2\text{PdCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. Phản ứng ghép cặp được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 100°C.

Phương pháp D2:

Phương pháp D2, nêu trong sơ đồ 14, sử dụng phản ứng ghép cặp như được mô tả trong tài liệu Gueiffier A. *et al.*, Tetrahedron, 2006, 62, 6042-6049, giữa thiol, cụ thể là thiophenol hoặc benzylthiol, và aryl iotua được xúc tác bởi phức chất đồng.

Sơ đồ 14

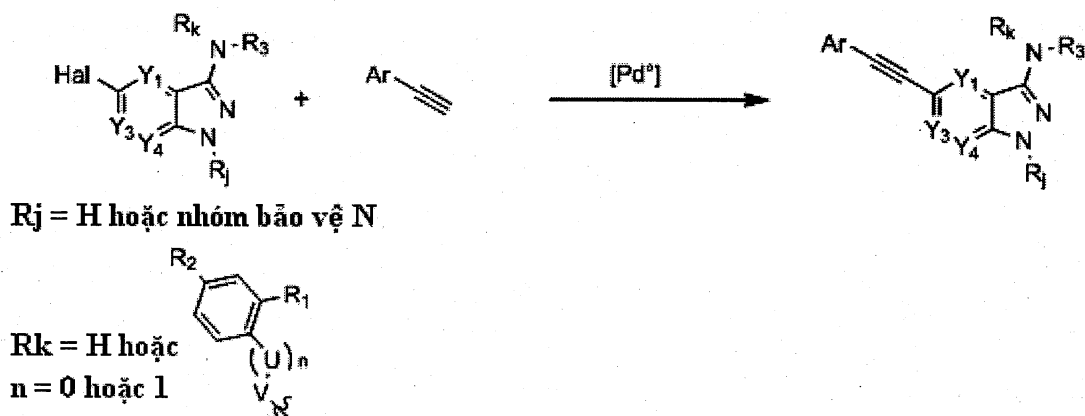


Phản ứng này thực hiện trong dung môi phân cực có nhiệt độ sôi cao như 2-propanol trong sự có mặt của lượng chất xúc tác polyetylen glycol, muối kim loại như đồng iotua (CuI) và lượng dư bazơ vô cơ như kali cacbonat, canxi cacbonat hoặc natri cacbonat. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 50°C đến 100°C.

Phương pháp D3:

Phương pháp D3, nêu trong sơ đồ 15, sử dụng phản ứng ghép cặp như được mô tả trong bài báo Sonogashira, K. *et al*, trong tài liệu: Tetrahedron Lett., 1975, 16, 4467-4470 giữa hợp chất axetylen và aryl halogenua được xúc tác bởi phức chất đồng và paladi.

Sơ đồ 15



Phản ứng này được thực hiện bằng phản ứng giữa heteroaryl halogenua với ethynylbenzen tùy ý được thể theo hệ thức tỷ lượng trong môi trường khí trơ trong sự có mặt của lượng chất xúc tác là phức chất paladi, ví dụ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ hoặc $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, lượng chất xúc tác muối đồng, ví dụ CuI , và bazơ hữu cơ như trietylamin hoặc DIPEA, hoặc bazơ vô cơ như kali hoặc xesi cacbonat. Phương pháp này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 45°C trong các dung môi bao gồm DMF, THF, đioxan hoặc dietyl ete.

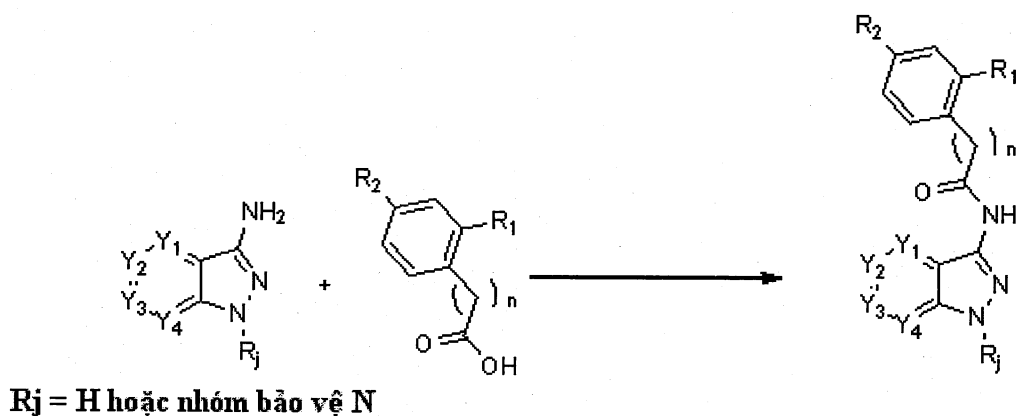
Phương pháp E:

Quy trình trong phương pháp E nhằm tạo nhóm chức amin ngoại vòng của vòng aminopyrazol bằng cách cho nó phản ứng với hợp chất trung gian có mang nhóm chức ái điện tử, tùy ý được tạo ra *in situ*, như axit clorua, isoxyanat, isothioxyanat hoặc aldehyt.

Phương pháp E1:

Phương pháp E1, nêu trong sơ đồ 16, nhằm mục đích biến đổi nhóm chức amin bậc một ngoại vòng của các hợp chất aminopyrazol thành nhóm chức amit.

Sơ đồ 16



Hợp chất này được điều chế từ 3-aminopyrazol tương ứng bằng cách bổ sung axit clorua với lượng thích hợp được điều chế trước đó bằng cách sử dụng oxalyl clorua và lượng chất xúc tác DMF trong dung môi như tetrahydrofuran. Axit clorua này có thể được điều chế bằng các phương pháp khác, như các phương pháp sử dụng thionyl clorua hoặc photpho oxycloclorua, đã biết trong lĩnh vực này. Việc ngưng tụ axit clorua trên aminopyrazol được thực hiện trong dung môi không nhường proton như tetrahydrofuran, toluen hoặc điclorometan trong sự có mặt của bazơ như DIPEA, pyridin hoặc triethylamin.

Theo cách khác, có thể sử dụng bazơ, cụ thể là pyridin làm dung môi.

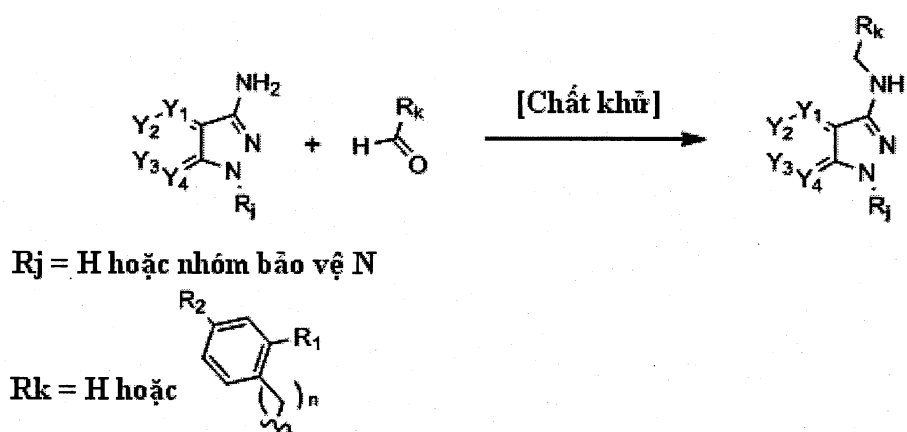
Theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện trong hệ hai pha theo phương pháp Schotten-Baumann đã biết.

Theo cách khác, việc tạo liên kết amit có thể được thực hiện từ 3-aminopyrazol tương ứng và axit quan tâm bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng ghép cặp peptit có sử dụng các chất phản ứng như HOBt (hydroxybenzotriazol), TBTU (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat), HATU (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflorophosphat), EDCI (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide) hoặc carbonyldiimidazol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C trong dung môi không nhường proton như tetrahydrofuran, dioxan, điclorometan hoặc dung môi bất kỳ có đặc tính tương tự.

Phương pháp E2:

Các hợp chất được đặc trưng bởi sự có mặt của amin bậc hai ở vị trí 3 của vòng aminopyrazol được tổng hợp bằng phản ứng amin hóa khử theo sơ đồ 17.

Sơ đồ 17

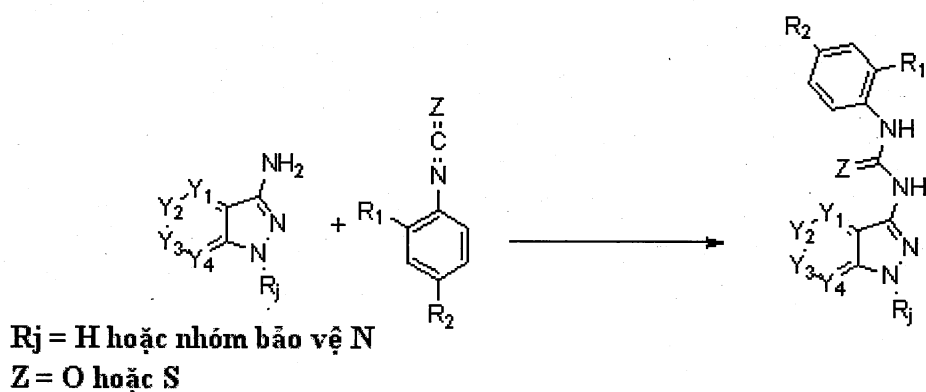


Phản ứng amin hóa khử được thực hiện bằng cách trộn aminopyrazol và aldehyt theo tỷ lệ thích hợp trong dung môi như DCE (đicloetan), THF hoặc axetonitril, tùy ý trong sự có mặt của một lượng nước, TFA (axit trifloaxetic) hoặc axit axetic, bằng cách bổ sung lần lượt các phân đoạn chất khử như NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ hoặc NaBH_3CN . Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ phòng.

Phương pháp E3:

Hợp chất 3-ureido hoặc 3-thioureido được điều chế theo sơ đồ 18, giữa aminopyrazol với isoxyanat hoặc isothioxyanat được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Sơ đồ 18



Trong phản ứng này, hỗn hợp phản ứng được điều chế trong dung môi phân cực hoặc không phân cực không proton như đicloetan, axeton, DMF, DMA, axetonitril, THF hoặc đioxan được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến nhiệt độ sôi của dung môi được chọn. Khi cần, chất ái nhân bazơ hữu cơ hoặc vô cơ yếu có thể được sử dụng. Trong trường hợp này, chất ái nhân được sử dụng là natri hydrua.

Phương pháp F: khử bảo vệ và biến đổi sau khi tổng hợp

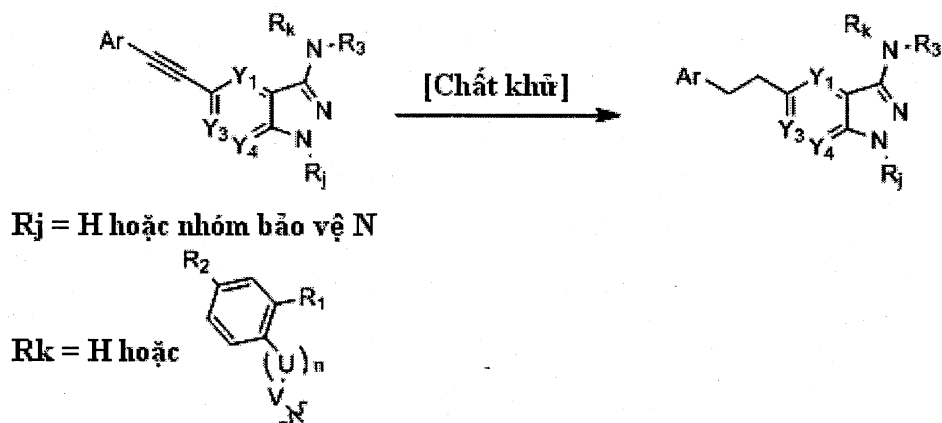
Phương pháp F1: khử bảo vệ

Nhóm bảo vệ trifloaxetat được loại bỏ bằng cách sử dụng bazơ hữu cơ như triethylamin hoặc pyridin trong dung môi phân cực như metanol, etanol hoặc THF ở nhiệt độ hồi lưu của dung môi được sử dụng.

Nhóm bảo vệ *tert*-butyl hoặc trityl thuộc vòng pyrazol được thay thế bằng cách sử dụng axit mạnh, thường là TFA, trong dung môi không phân cực như điclorometan hoặc DCE.

Phương pháp F2: khử alkyn

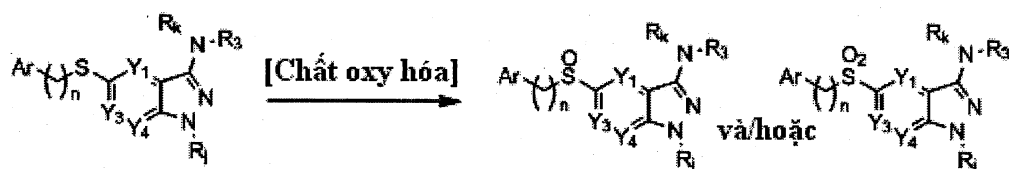
Sơ đồ 19



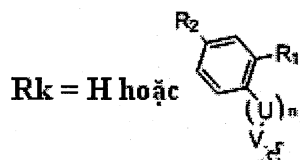
Phản ứng khử diaryl alkyn thành diaryl alkan được thực hiện bằng cách hydro hóa có xúc tác, trong điều kiện áp suất hydro, trong sự có mặt của các chất xúc tác như PtO_2 , Pt, Pd/C, Ni hoặc Rh. Theo cách khác, có thể sử dụng DIBAL-H (điisobutyl nhôm hydrua) trong sự có mặt hoặc vắng mặt của chất xúc tác như Cp_2TiCl_2 .

Phương pháp F3: oxy hoá sulfua thành sulfon và sulfoxit

Sơ đồ 20



$R_j = \text{H}$ hoặc nhóm bảo vệ N



Phản ứng oxy hoá sulfua thành sulfoxit được thực hiện bằng cách sử dụng oxon trong hỗn hợp chứa dung môi phân cực như THF/MeOH hoặc DMF/nước. Nhiệt độ phản ứng tối ưu nằm trong khoảng từ 25°C đến 50°C.

Nhiều phương pháp khác đã biết, và một số phương pháp này có khả năng tạo ra hợp chất bán oxy hóa, cụ thể là sulfoxit. Các phương pháp này bao gồm bước sử dụng m-CPBA, $\text{KMnO}_4/\text{MnO}_2$ trong điclorometan, H_2O_2 (30%) trong môi trường hai pha trong sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha hoặc chất xúc tác ở dạng phức chất ure (UHP).

Việc sử dụng kết hợp H_2O_2 và phức chất kim loại như $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ làm tăng sự oxy hoá một phân hợp chất.

Ví dụ về các phương pháp đã biết khác bao gồm, phương pháp sử dụng $\text{CAN}/\text{NaBrO}_3$ (CAN là xeric amoni nitrat).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết trong các ví dụ sau, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong bản mô tả:

DMSO: Đimetylsulfoxit

EI: Va chạm điện tử

ES: Phun điện

LCMS: phương pháp sắc ký lỏng kết hợp khối phổ

mg: miligam

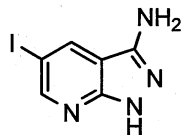
mL: mililit

NMR: phổ cộng hưởng từ hạt nhân

I. Tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

Ví dụ về phương pháp A1

Ví dụ 1: 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin



Ví dụ 1a: 2-hydroxy-5-iodonicotinonitril

9g (0,5 đương lượng) N-iodosuccinimit ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 10g (83mmol) 2-hydroxynicotinonitril trong 150mL dimetylformamit khan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C. Sau 30 phút khuấy, 9g (0,5 đương lượng) N-iodosuccinimit được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Dung môi được làm bay hơi và chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước và dietyl ete, sau đó làm khô trong điều kiện chân không để thu được 18,5g (90%) 2-hydroxy-5-iodonicotinonitril dưới dạng bột màu be.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 246,93

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,79 (1H, s, OH), 8,36 (1H, d, CH_{thom}), 8,04 (1H, d, CH_{thom}).

Ví dụ 1b: 2-clo-5-iodonicotinonitril

30,7mL (329mmol) photpho oxyclo-rua ở nhiệt độ 0°C và 6 giọt axit sulfuric được bổ sung vào 9g (6,6mmol) 2-hydroxy-5-iodonicotinonitril. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào cốc có mở chứa nước đá và một ít nước, và chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp được để nguội từ từ về nhiệt độ phòng, sau đó lọc và rửa bằng nước. Chất rắn này được làm khô để thu được 6,8g (70%) 2-clo-5-iodonicotinonitril.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 265,45

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,61 (1H, d, CH_{thom}), 9,14 (1H, d, CH_{thom}).

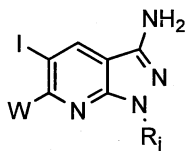
Ví dụ 1: 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

Hydrazin (3,86ml, 79mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 7g (26,5mmol) dung dịch chứa 2-clo-5-iodonicotinonitril trong 25mL propan-2-ol. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 7 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn ở dạng huyền phù được lọc, rửa bằng isopropanol, sau đó rửa bằng ete và làm khô trong tủ sấy ở nhiệt độ 50°C để thu được 6g (87%) 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 260,95

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,12 (1H, bs, NH), 8,51 (1H, d, CH_{thom}), 8,45 (1H, d, CH_{thom}), 5,64 (2H, bs, NH_2).

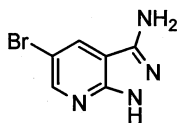
Các hợp chất sau được tổng hợp theo cùng phương pháp.



Ví dụ**	W	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
1-2	H	t-butyl	1-tert-butyl-5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	68 %	317,05
1-3	Me	H	5-iodo-6-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	93 %	275,02

** ^1H NMR, DMSO- d_6 , Ví dụ 1-2: 8,55 (1H, bs, CH_{thom}), 8,42 (1H, bs, CH_{thom}), 6,33 (1H, bs, CH_{thom}), 1,57 (9H, s, CH).; 1-3: 11,92 (1H, s, NH), 8,55 (1H, s, CH_{thom}), 5,59 (2H, bs, NH_2), 2,66 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 2: 5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin



Ví dụ 2a: 2-metoxi-nicotinonitril

4,98g (217mmol) natri được bổ sung vào 80mL metanol khan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, sau đó 10g (72,2mmol) 2-clonicotinonitril được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thủy phân bằng cách bổ sung từ từ nước ở nhiệt độ 0°C. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất kết tủa thu được được lọc,

rửa bằng nước, sau đó làm khô ở nhiệt độ 50°C để thu được 7,85g (81%) 2-metoxynicotinonitril dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 135,04

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,46-8,48 (1H, dd, CH_{thom}), 8,25-8,27 (1H, dd, CH_{thom}), 7,17-7,20 (1H, dd, CH_{thom}), 3,99 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 2b: 5-bromo-2-metoxynicotinonitril

12,23g (149mmol) natri axetat, sau đó 7,66mL (149mmol) brom ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào 10g (74,6mmol) dung dịch chứa 2-metoxynicotinonitril trong 29mL axit axetic. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào bể nước đá và chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước, sau đó làm khô ở nhiệt độ 50°C để thu được 11,6g (73%) 5-bromo-2-metoxynicotinonitril dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 214,95

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,61 (1H, d, CH_{thom}), 8,60 (1H, d, CH_{thom}), 3,98 (3H, s, CH_3)

Ví dụ 2: 5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

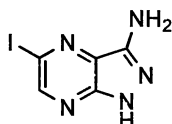
35mL (23,47mmol) hydrazin được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 5g (23,47mmol) 5-bromo-2-metoxynicotinonitril. Hỗn hợp này được để phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước, sau đó làm khô ở nhiệt độ 50°C để thu được 3,6g (72%) 5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 214,05

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,18 (1H, s, NH), 8,38 (1H, d, CH_{thom}), 8,37 (1H, d, CH_{thom}), 5,66 (2H, s, NH).

Ví dụ về phương pháp A2

Ví dụ 3: 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin



Ví dụ 3a: methyl 3-amino-6-iodopyrazin-2-carboxylat

1,5 đương lượng N-iodosuccinimit được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 5g (32,7mmol) dung dịch methyl 3-aminopyrazin-2-carboxylat trong 25mL dimethylformamit. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 1 giờ, được bổ sung cùng với 0,5 đương lượng N-iodosuccinimit và duy trì ở nhiệt độ 65°C trong 24 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, dung môi được làm bay hơi, sau đó hợp chất thu được được chiết vài lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng dung dịch natri bisulfit 10%, làm khô bằng magie sulfat và cô để thu được 8g (88%) methyl 3-amino-6-iodopyrazin-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 280

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s, CH_{thom}), 7,50 (2H, bs, NH_2), 3,20 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 3b: 3-amino-6-iodopyrazin-2-carboxamit

30mL dung dịch nước amoniac được bổ sung kết hợp khuấy từ vào 15g (53,8mmol) dung dịch chứa methyl 3-amino-6-iodopyrazin-2-carboxylat trong 150mL metanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 48 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước, sau đó làm khô ở nhiệt độ 50°C để thu được 12,50g 3-amino-6-iodopyrazin-2-carboxamit (88%) dưới dạng chất rắn màu be.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 265,02

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,35 (1H, s, CH_{thom}), 7,85 (1H, bs, NH), 7,60 (3H, bs, NH), 3,25 (3H, s, CH_3)

Ví dụ 3c: N'-(3-xyano-5-iodopyrazin-2-yl)-N,N-dimethylformimidamit

13,59mL (146mmol) photpho oxyclorea được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào 11g (41,7mmol) dung dịch chứa 3-amino-6-iodopyrazin-2-carboxamit trong 80mL dimethylformamit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được đổ vào cốc có mở chứa nước đá và một ít nước. Độ pH được điều chỉnh đến pH = 8 bằng dung dịch natri cacbonat 1N; chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp được đưa trở lại từ từ đến nhiệt độ phòng, sau đó chất rắn tạo ra được lọc, rửa bằng nước và làm khô ở nhiệt

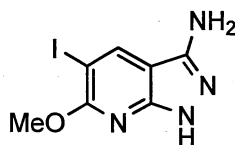
thu được 2,2g (86%) 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin dưới dạng chất rắn màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 262,02

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,59 (1H, bs, NH), 8,60 (1H, d, CH_{thom}), 5,83 (2H, bs, NH_2).

Ví dụ về phương pháp A3

Ví dụ 4: 5-iodo-6-metoxi-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin



Ví dụ 4a: etyl 5-xyano-2-hydroxy-6-(metylthio)nicotinat

Etyl 5-xyano-2-hydroxy-6-(metylthio) nicotinat được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Ya. Yu. Yakunin et al., *Russian Chemical Bulletin*, 1999, 48(1), 195-6 với tổng hiệu suất bằng 34%.

LCMS (EI, m/z): (M-1) 237,22

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,72 (1H, bs, OH), 8,40 (1H, s, CH_{thom}), 4,29 (2H, q, CH_2), 2,64 (3H, s, CH_3), 1,30 (3H, t, CH_3).

Ví dụ 4b: axit 5-xyano-2-hydroxy-6-(metylthio)nicotinic

4,16g (2 đương lượng) lithi hydroxit monohydrat được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào dung dịch chứa 11,8g (49,5mmol) etyl 5-xyano-2-hydroxy-6-(metylthio)nicotinat trong 100mL etanol và 100mL nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Etanol được làm bay hơi và dung dịch nước natri cacbonat 1N được bổ sung vào. Pha nước được rửa bằng etyl axetat, sau đó được axit hóa lại bằng dung dịch nước hydroclorua 1N (pH=1). Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước và dietyl ete, sau đó làm khô trong điều kiện chân không để thu được 9,9g (95%) axit 5-xyano-2-hydroxy-6-(metylthio)nicotinic dưới dạng bột màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M-1) 209,09

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,32 (1H, s, CH_{thom}), 2,61 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 4c: 6-hydroxy-2-(metylthio)nicotinonitril

độ 50°C để thu được 10,50g N'-(3-xyano-5-iodopyrazin-2-yl)-N,N-dimethylformimidamit (84%) dưới dạng chất rắn màu be.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 302,07

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,69 (1H, s, CH_{thom}), 8,67 (1H, s, CH_{ethyl}), 3,20 (3H, s, CH_3), 3,11 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 3d: 3-amino-6-iodopyrazin-2-carbonitril

77mL (77mmol) dung dịch axit clohydric 1M được bổ sung vào 7,7g (25,6mmol) N'-(3-xyano-5-iodopyrazin-2-yl)-N,N-dimethylformimidamit. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước và làm khô ở nhiệt độ 50°C để thu được 6g (95%) 3-amino-6-iodopyrazin-2-carbonitril dưới dạng chất rắn màu be.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 247,0

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,49 (1H, s, CH_{thom}), 7,53 (2H, bs, NH_2).

Ví dụ 3e: 3-clo-6-iodopyrazin-2-carbonitril

64,3mL axit clohydric được bổ sung ở nhiệt độ -5°C vào 7,7g (31,3mmol) 3-amino-6-iodopyrazin-2-carbonitril. Ở nhiệt độ này, dung dịch natri nitrit (4,32g, 62,6mmol) được hoà tan trong 9mL nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 4 giờ ở -50°C, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một đương lượng natri nitrit nữa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước và làm khô ở nhiệt độ 50°C để thu được 3,65g (44%) 3-clo-6-iodopyrazin-2-carbonitril dưới dạng chất rắn màu be.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 266,49

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,13 (1H, s, CH_{thom})

Ví dụ 3: 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin

0,74mL (9,8mmol) hydrazin được bổ sung vào 2,6g (9,80mmol) dung dịch chứa 3-clo-6-iodopyrazin-2-carbonitril trong 15mL butanol. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ, sau đó để ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn ở dạng huyền phù được lọc, rửa bằng butanol, sau đó làm khô trong tủ sấy ở nhiệt độ 50°C để

Dung dịch chứa 6g (28,5mmol) axit 5-xyano-2-hydroxy-6-(methylthio)nicotinic trong 35mL diphenyl ete được khuấy ở nhiệt độ 250°C trong 4 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, 100mL xyclohexan được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được nghiền trong 30 phút. Chất rắn tạo ra được lọc, rửa kỹ bằng xyclohexan, sau đó làm khô trong điều kiện chân không để thu được 2,87g (60%) 6-hydroxy-2-(methylthio)nicotinonitril dưới dạng bột màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 167,12

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,16 (1H, bs, OH), 7,92 (1H, d, CH_{thom}), 6,46 (1H, d, CH_{thom}), 2,59 (3H, s, CH₃).

Ví dụ 4d: 6-hydroxy-5-iodo-2-(methylthio)nicotinonitril

6g (1,6 đương lượng) bạc sulfat và 4,58g (1,5 đương lượng) iot được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa 2g (12mmol) 6-hydroxy-2-(methylthio)nicotinonitril trong 200mL etanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc và phần cần được rửa kỹ bằng metanol. Dịch lọc được làm bay hơi, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước ba lần, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi để thu được 3,18g (90%) 6-hydroxy-5-iodo-2-(methylthio)nicotinonitril dưới dạng bột màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 292,93

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,96 (1H, bs, OH), 8,38 (1H, s, CH_{thom}), 2,62 (3H, s, CH₃).

Ví dụ 4e: 5-iodo-6-metoxi-2-(methylthio)nicotinonitril

905μL (2 đương lượng) methyl iodua và 2,1g (1,05 đương lượng) bạc cacbonat được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa 2,12g (7,26mmol) 6-hydroxy-5-iodo-2-(methylthio)nicotinonitril trong 20mL 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Chất rắn thu được được lọc và phần cần được rửa kỹ bằng metanol. Dịch lọc được làm bay hơi và phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (dung môi rửa giải là hỗn hợp diclometan/xyclohexan theo tỷ lệ 4:6) để thu được 1,52g (68%) 5-iodo-6-metoxi-2-(methylthio)nicotinonitril dưới dạng bột màu trắng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 306,95

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s, CH_{thom}), 4,04 (3H, s, CH_3), 2,63 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 4f: 5-iodo-6-metoxi-2-(metylsulfinyl)nicotinonitril

1,42g (1,1 đương lượng) axit 3-cloperbenzoic 70% được bổ sung vào dung dịch chứa 1,6g (5,23mmol) 5-iodo-6-metoxi-2-(metylthio)nicotinonitril trong 20mL điclotetan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Ethyl axetat được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được 1,63g (97%) 5-iodo-6-metoxi-2-(metylsulfinyl)nicotinonitril dưới dạng bột màu trắng, bột này cũng có thể chứa 5-iodo-6-metoxi-2-(metylsulfonyl)nicotinonitril với tỷ lệ nhỏ (<20%). Khi cần, hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 322,95

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,86 (1H, s, CH_{thom}), 4,05 (3H, s, CH_3), 2,95 (3H, s, CH_3).

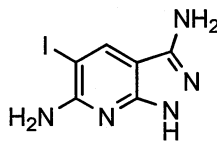
Ví dụ 4: 5-iodo-6-metoxi-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

294 μL (1,2 đương lượng) hydrazin monohydrat được bổ sung vào dung dịch chứa 1,63g (5,05mmol) 5-iodo-6-metoxi-2-(metylsulfinyl)nicotinonitril trong 30mL 2-propanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 9 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất rắn tạo ra lọc và rửa bằng 2-propanol để thu được 1,14g (78%) 5-iodo-6-metoxi-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin dưới dạng bột màu trắng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 291,00

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,87 (1H, s, NH), 8,49 (1H, s, CH_{thom}), 5,49 (2H, bs, NH_2), 3,90 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 5: 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin



Ví dụ 5a: 4-metylmorpholini (2,4)-etyl-5-amino-2,4-đixyano-5-mercaptopenta-2,4-dienoat

4-methylmorpholini (2,4)-etyl-5-amino-2,4-đixyano-5-mercaptopenta-2,4-đienoat được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: V.D. Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005, 41(4), 503-10 với hiệu suất 50%.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,60 (1H, bs, NH), 8,66 (1H, s, CH), 8,33 (1H, bs, NH), 7,43 (1H, bs, NH), 4,08 (2H, q, CH_2), 3,82-4,02 (2H, m, CH_2), 3,55-3,78 (2H, m, CH_2), 3,24-3,42 (2H, m, CH_2), 3,98-3,17 (2H, m, CH_2), 2,81 (3H, s, CH_3), 1,19 (3H, t, CH_3).

Ví dụ 5b: etyl 2-amino-5-xyano-6-(metylthio)nicotinat

2,73mL (1 đương lượng) metyl iôđua được bổ sung vào dung dịch chứa 14,2g (43,8mmol) 4-methylmorpholinium (2,4)-etyl-5-amino-2,4-đixyano-5-mercaptopenta-2,4-đienoat trong 78mL N,N-đimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó ở 75°C trong 20 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào và chất rắn tạo ra được lọc và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 10,31g (100%) etyl 2-amino-5-xyano-6-(metylthio)nicotinat dưới dạng bột màu be.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 238,20

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,25 (1H, s, CH_{thom}), 8,19 (1H, bs, NH), 7,99 (1H, bs, NH), 4,27 (2H, q, CH_2), 2,58 (3H, s, CH_3), 1,31 (3H, t, CH_3).

Ví dụ 5c: axit 2-amino-5-xyano-6-(metylthio)nicotinic

3,08g (2 đương lượng) lithi hydroxit monohydrat được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào dung dịch chứa 8,7g (36,7mmol) etyl 2-amino-5-xyano-6-(metylthio)nicotinat trong 87mL etanol và 87mL nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Etanol được làm bay hơi và dung dịch nước natri cacbonat 1N được bổ sung vào. Pha nước được rửa bằng etyl axetat, sau đó được axit hóa lại bằng dung dịch nước hydroclorua 1N (pH=1). Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước và dietyl ete, sau đó làm khô trong điều kiện chân không để thu được 7,67g (định lượng) axit 2-amino-5-xyano-6-(metylthio)nicotinic dưới dạng bột màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 210,16

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,28 (1H, bs, CO_2H), 8,21 (1H, s, CH_{thom}), 8,13 (2H, bs, NH_2), 2,57 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 5d: 6-amino-2-(metylthio)nicotinonitril

Dung dịch chứa 3g (14,3mmol) axit 2-amino-5-xyano-6-(metylthio)nicotinic trong 30mL điphenyl ete được khuấy ở nhiệt độ 255°C trong 60 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, 60mL xyclohexan được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được nghiền trong 30 phút. Chất rắn tạo ra được lọc, sau đó rửa kỹ bằng xyclohexan. Chất rắn được hoà tan lại trong etyl axetat, sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng magie sulfat, lọc, sau đó làm bay hơi để thu được 1,32g (55%) 6-amino-2-(metylthio)nicotinonitril dưới dạng bột màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 166,13

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,58 (1H, d, CH_{thom}), 7,12 (2H, bs, NH_2), 6,20 (1H, d, CH_{thom}), 2,51 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 5e: 6-amino-5-iodo-2-(metylthio)nicotinonitril

3,75g (1,5 đương lượng) bạc sulfat và 2,85g (1,4 đương lượng) iot được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa 1,32g (8,02mmol) 6-amino-2-(metylthio)nicotinonitril trong 65mL etanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Chất rắn thu được được lọc và phần cần được rửa kỹ bằng metanol. Dịch lọc được làm bay hơi và được hoà tan lại trong etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước ba lần, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi để thu được 1,89g (81%) 6-amino-5-iodo-2-(metylthio)nicotinonitril dưới dạng bột màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 291,99

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,13 (1H, s, CH_{thom}), 7,19 (1H, vạch đơn phẳng rộng, NH_2), 2,51 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 5f: 6-amino-5-iodo-2-(metylsulfinyl)nicotinonitril

1,77g (1,1 đương lượng) axit 3-cloperbenzoic 70% được bổ sung vào dung dịch chứa 1,89g (6,51mmol) 6-amino-5-iodo-2-(metylthio)nicotinonitril trong 60mL điclometan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được 1,5g (75%) 6-amino-5-iodo-2-(metylsulfinyl)nicotinonitril dưới dạng bột màu trắng, bột này cũng có thể chứa 6-amino-

5-iodo-2-(metylsulfonyl)nicotinonitril ở tỷ lệ nhỏ (<20%). Khi cần, hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 307,98

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,45 (1H, s, CH_{thom}), 7,70 (2H, vạch đơn phẳng rộng, NH_2), 2,84 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 5: 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin

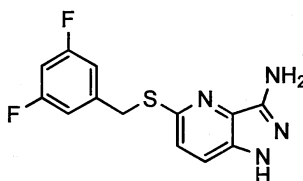
275 μL (2 đương lượng) hydrazin monohydrat được bổ sung vào dung dịch chứa 872mg (2,84mmol) 6-amino-5-iodo-2-(metylsulfinyl)nicotinonitril trong 11mL 2-propanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào và hợp chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được nghiền trong lượng tối thiểu diisopropyl ete. Chất rắn thu được được lọc để thu được 523 mg (67%) 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin dưới dạng bột màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 276,00

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,23 (1H, s, NH), 8,26 (1H, s, CH_{thom}), 6,11 (2H, bs, NH_2), 5,25 (2H, bs, NH_2).

Ví dụ về phương pháp B1

Ví dụ 6: 5-(3,5-điflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin



Ví dụ 6a: 6-clo-3-nitropicolinonitril

2,6-điclo-3-nitropyridin (5,18mmol, 1g) được trộn với 5mL N-metyl-2-pyrrolidinon trong thiết bị phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 180°C trong 15 phút (6 bar (600Kpa)). Hợp chất thô thu được được hoà tan trong etyl axetat, lọc và rửa vài lần bằng pha nước. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat và cô đến khô. Hợp chất thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (heptan/AcOEt) để thu được, sau khi cô, 0,62g (65%) dầu màu nâu.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,81 (1H, d, CH_{thom}), 8,18 (1H, d, CH_{thom}).

Ví dụ 6b: 3-nitro-6-thioxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitril

Một đương lượng NaSH:H₂O được bổ sung vào dung dịch chứa 6-clo-3-nitropicolinonitril (5,45mmol, 1g) trong 20mL EtOH. Dung dịch chuyển sang màu cam. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tiếp theo, hợp chất thô thu được được cô, hoà tan lại trong etyl axetat và chiết vài lần bằng pha nước có tính axit (dung dịch HCl 1N), sau đó là pha trung tính. Pha hữu cơ được cô và hợp chất thô thu được được kết tinh lại trong axeton để thu được 0,64g (79%) tinh thể màu vàng.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,71 (1H, d, CH_{thom}), 8,27 (1H, d, CH_{thom}).

Ví dụ 6c: 6-(3,5-điflobenzylthio)-3-nitropicolinonitril

Hỗn hợp chứa 3-nitro-6-thioxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (4,42mmol, 1,34g), 3,5-điflobenzylbenzylbromua (8,83mmol, 1,828g), và K₂CO₃ (11,04mmol, 1,525g) trong 5mL axeton được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 10 giờ, sau đó làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (AcOEt/heptan) để thu được 1,33g (98%) hợp chất mong muốn.

LCMS (ES-): m/z 306 (M-H⁺).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,53 (1H, d, CH_{thom}), 7,91 (1H, d, CH_{thom}), 7,21 (2H, m), 7,17 (1H, m), 4,55 (2H, CH₂).

Ví dụ 6d: 3-amino-6-(3,5-điflobenzylthio)picolinamit

Hỗn hợp chứa 6-(3,5-điflobenzylthio)-3-nitropicolinonitril (0,05g, 0,163mmol) và PtO₂ (0,739mg, 3,25μmol) trong 10mL MeOH được đặt kết hợp khuấy ở áp suất khí quyển hydro trong 2 giờ. Chất xúc tác được lọc, dung dịch được cô và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (AcOEt/heptan) để thu được 0,04g (83%) tinh thể màu trắng, sau khi cô.

LCMS (ES⁺) m/z: 296 (MH⁺).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,84 (1H, rộng s, NH), 7,40 (1H, rộng s, NH), 7,14 (1H, d, CH_{thom}), 7,08 (4H, m, CH_{thom}), 6,80 (2H, rộng s, NH₂), 4,43 (2H, s, CH₂).

Ví dụ 6e: 3-amino-6-(3,5-điflobenzylthio)picolinonitril

Hỗn hợp chứa 3-amino-6-(3,5-điflobenzylthio)picolinoamit (2,37mmol, 0,7g) và P_2Cl_5 (9,48mmol, 1,346g), 20mL toluen và 1mL dung môi ion (1-butyl-3-metylimidazol tetraflorolat) được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút. Tiếp theo, hợp chất thô thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh thể màu cam thu được được hoà tan lại trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, sau đó cô để thu được 0,7g dầu màu nâu. Hợp chất thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (AcOEt/heptan + 0,1% NEt_3) để thu được 0,15g (23%) tinh thể màu cam, sau khi cô.

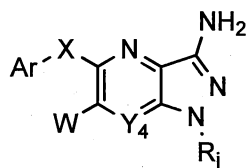
1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,73 (1H, d, CH_{thom}), 7,25 (2H, m, CH_{thom}), 7,18 (1H, m), 6,85 (1H, d), 5,43 (2H, CH_2).

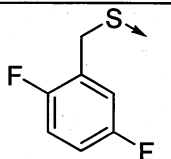
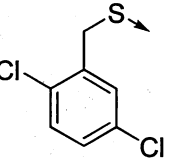
Ví dụ 6: 5-(3,5-điflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin

Dung dịch $NaNO_2$ trong 3mL nước đã làm lạnh đến nhiệt độ 0°C được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 3-amino-6-(3,5-điflobenzylthio)picolinonitril (1,587mmol, 0,44g) trong 15mL dung dịch HCl 6N ở nhiệt độ 0°C. Sau 15 phút, dung dịch $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ đã làm lạnh đến nhiệt độ 0°C được pha loãng trong 4mL dung dịch HCl 12N được bổ sung vào từng giọt. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Dung dịch được chiết bằng etyl axetat, sau đó rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà, sau đó rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (AcOEt/heptan) để thu được 0,07g (15%) tinh thể màu đen, sau khi cô pha hữu cơ.

1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,64 (1H, s, NH), 7,63 (1H, d, CH_{thom}), 7,21 (2H, m, CH_{thom}), 7,13 (1H, d, CH_{thom}), 7,04 (1H, m, CH_{thom}), 5,38 (2H, s, NH_2), 4,51 (2H, s, CH_2).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

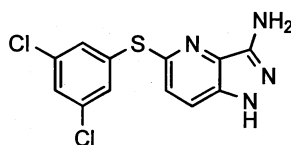


Ví dụ**	ArX	W	Y ₄	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
6-2		H	CH	H	5-(2,5-điflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	5% 4 bước	293,0
6-3		H	CH	H	5-(2,5-điclobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	3% 4 bước	324,9

** ¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 6-2: 11,65 (1H, s, NH), 7,64 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,42-7,51 (1H, m, CH_{thom}), 7,20-7,25 (1H, m, CH_{thom}), 7,14 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,01-7,11 (1H, m, CH_{thom}), 5,37-5,41 (2H, m, NH₂), 4,49 (2H, s). 6-3: 11,65 (1H, s, NH), 7,83 (1H, m, CH_{thom}), 7,61 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,50 (1H, m, CH_{thom}), 7,28-7,32 (1H, m, CH_{thom}), 7,10 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,01-7,11 (1H, m, CH_{thom}), 5,42 (2H, s, NH₂), 4,47 (2H, s).

Ví dụ về phương pháp B2

Ví dụ 7: 5-(3,5-điclophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin



Ví dụ 7a: 6-(3,5-điclophenylthio)-3-nitropicolinonitril

Hỗn hợp chứa 6-clo-3-nitropicolinonitril (3,70g, 0,02mol), 3,5-điclobenzenthioL (3,60g, 0,02mol) và K₂CO₃ (5,6g, 0,04mol) trong 100mL axetonitril được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Hợp chất thô thu được được pha loãng trong phân đoạn etyl axetat và rửa bằng pha nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (AcOEt/ete dầu mỏ) để thu được 5,4g (80%) chất rắn màu vàng.

Ví dụ 7b: 3-amino-6-(3,5-điclophenylthio)picolinonitril

10mL HCl đậm đặc được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(3,5-điclophenylthio)-3-nitropicolinonitril (3,4g, 0,01mol) trong 50mL metanol kết hợp khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu, được bổ sung cùng với 1,68g (0,03mol) sắt và khuấy trong 10 phút. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào 100mL etyl

axetat và 50mL nước. Độ pH được điều chỉnh đến pH = 10 bằng dung dịch natri cacbonat 30% và pha hữu cơ được chiết, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan trước khi cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được 2,82g (91%) chất rắn màu vàng, sau khi cô các phân đoạn.

LCMS (m/e): 296(M+H⁺). %.

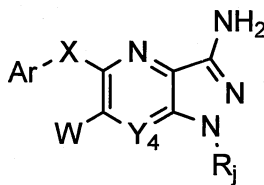
Ví dụ 7: 5-(3,5-điclophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin

Dung dịch chứa 350mg NaNO₂ (5,07mmol) trong nước (2ml) được bổ sung vào dung dịch đang được khuấy chứa 1,5g 3-amino-6-(3,5-điclophenylthio)picolinonitril (5,07mmol) trong 100mL axit sulfuric 50% ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Dung dịch chứa 2,9g SnCl₂·2H₂O (12,7mmol, 2,5 đương lượng) trong dung dịch axit clohydric (12N, 10mL) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn tạo ra được lọc, sau đó rửa hai lần bằng 20mL nước. Chất rắn được tạo huyền phù trong 100mL và độ pH được điều chỉnh đến pH = 10 bằng dung dịch natri cacbonat 30%. Pha hữu cơ được phân tách, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan trước khi cô trong điều kiện chân không. Sau đó kết tinh lại trong etyl axetat để thu được chất rắn màu vàng nhạt (470mg, 34%).

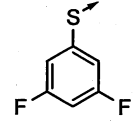
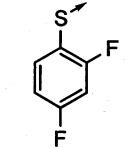
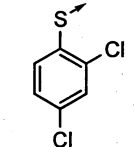
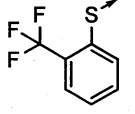
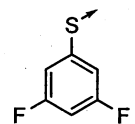
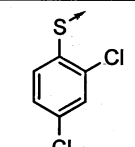
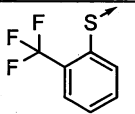
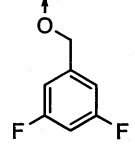
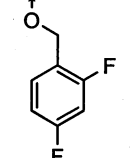
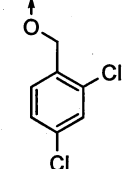
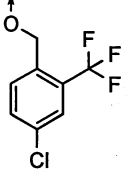
LCMS m/z 311 (M+H⁺).

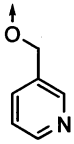
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,91 (1H, bs, NH), 7,79 (1H, d, CH_{thom}), 7,55 (1H, s, CH_{thom}), 7,36 (2H, s, CH_{thom}), 7,33 (1H, m, CH_{thom}), 5,42 (2H, s, NH₂).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.



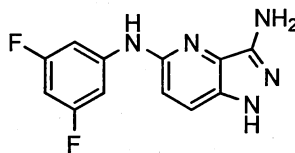
Ví dụ**	ArX	Y ₄	W	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
7-1		CH	H	H	5-(3,5-điflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	28%	277

7-2		CH	H	H	5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	33% 3 bước	278,9
7-3		CH	H	H	5-(2,4-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	24% 3 bước	279,0
7-4		CH	H	H	5-(2,4-điclophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	24% 3 bước	311,0
7-5		CH	H	H	5-(2-(triflometyl)phenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	17% 3 bước	311,0
7-6		N	H	H	5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	6% 7 bước	279,9
7-7		N	H	H	5-(2,4-điclophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	4% 7 bước	311,9
7-8		N	H	H	5-(2-(triflometyl)phenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	6% 7 bước	311,9
7-9		CH	H	H	5-(3,5-điflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	6% 3 bước	277,0
7-10		CH	H	H	5-(2,5-điflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	3% 3 bước	277,0
7-11		CH	H	H	5-(2,5-điclobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	32% 3 bước	309,0
7-12		CH	H	H	5-(5-clo-2-(triflometyl)benzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	8% 3 bước	343,1

7-13		CH	H	H	5-(pyridin-3-ylmethoxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	6% 3 bước	342,1
------	---	----	---	---	--	--------------	-------

** ^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7-1: 11,61 (1H, s rộng, NH), 7,73 (1H, d, CH_{thom}), 7,24 (2H; m, CH_{thom}), 7,18 (1H, m, CH_{thom}), 6,86 (1H, d, CH_{thom}). 7-2: 11,95 (1H, sl, NH), 7,78 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6\text{Hz}$), 7,33 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6\text{Hz}$), 7,19 (1H, t, CH_{thom}), 7,04 (2H, 2d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 5,51 (2H, s, NH_2). 7-3: 11,80 (1H, sl, NH), 7,70 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,60 (1H, t, CH_{thom}), 7,49 (1H, q, CH_{thom}), 7,27-7,33 (1H, m, CH_{thom}), 7,11 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 5,41 (2H, s, NH_2). 7-4: 11,93 (1H, sl, NH), 7,80 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6\text{Hz}$), 7,40 (1H, dd, CH_{thom} , $J=11,2\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6\text{Hz}$), 7,1 (1H, s, CH_{thom}), 5,51 (2H, s, NH_2). 7-5: 11,86 (1H, sl, NH), 7,87 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,6\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6$), 7,50-7,68 (2H, m, CH_{thom}), 7,44 (1H, d, CH_{thom} , $J=10,4\text{Hz}$), 7,11 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6\text{Hz}$), 5,46 (2H, s, NH_2). 7-6: 12,66 (1H, sl, NH), 8,52 (1H, s, CH_{thom}), 7,12-7,20 (1H, m, CH_{thom}), 7,02-7,10 (2H, m, CH_{thom}), 5,90 (2H, s, NH_2). 7-7: 12,70 (1H, s, NH), 8,52 (1H, s, CH_{thom}), 7,60 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,38 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,12 (1H, s, CH_{thom}), 5,92 (2H, s, NH_2). 7-8: 12,66 (1H, s, NH), 8,39 (1H, s, CH_{thom}), 7,84 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,6\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, CH_{thom}), 7,50 (1H, t, CH_{thom}), 7,34 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,6\text{Hz}$), 5,87 (2H, s, NH_2). 7-9: 11,57 (1H, s, NH), 7,74 (1H, d, Charom, $J=9\text{Hz}$), 7,25 (3H, m, CH_{thom}), 6,88 (1H, d, Charom, $J=9\text{Hz}$), 5,44 (2H, s), 5,08 (2H, s). 7-10: 11,58 (1H, s, NH), 7,73 (1H, d, CH_{thom} , $J=12,0\text{Hz}$), 7,48-7,58 (1H, m, CH_{thom}), 7,21-7,37 (2H, m, CH_{thom}), 6,85 (1H, d, CH_{thom} , $J=12,0\text{Hz}$), 5,44 (2H, s, CH), 5,10 (2H, sl, NH_2). 7-11: 11,60 (1H, sl, NH), 7,70-7,77 (2H, m, CH_{thom}), 7,57 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,2\text{Hz}$), 7,40-7,50 (1H, m, CH_{thom}), 6,89 (1H, d, CH_{thom} , $J=12,0\text{Hz}$), 5,48 (2H, s, CH), 5,06 (2H, sl, NH_2). 7-12: 11,60 (1H, sl, NH), 7,91 (1H, s, CH_{thom}), 7,83 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,2\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, CH_{thom} , $J=12,0\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,6\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, CH_{thom} , $J=12,0\text{Hz}$), 5,58 (2H, s, CH), 5,01 (2H, sl, NH_2). 7-13: 11,56 (1H, sl, NH), 8,77 (1H, s, CH_{thom}), 8,55 (1H, s, CH_{thom}), 7,96 (1H, d, CH_{thom} , $J=10,4\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, CH_{thom} , $J=12,0\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, CH_{thom} , $J=10,0\text{Hz}$), 6,83 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6\text{Hz}$), 5,45 (2H, s, CH), 5,15 (2H, sl, NH_2).

Ví dụ 8: N5-(3,5-điflophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3,5-điamin



Ví dụ 8a: 6-(3,5-điflophenylamino)-3-nitropicolinonitril

Hỗn hợp chứa 6,5g 6-clo-3-nitropicolinonitril (0,065mol) và 6,2g 3,5-đifloanilin (0,048mol) trong 100mL toluen được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Hợp chất thô thu được được pha loãng trong phân đoạn etyl axetat và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (AcOEt/ete dầu mỏ) để thu được 3,9g (33%) chất rắn màu vàng.

Ví dụ 8b: 3-amino-6-(3,5-điflophenylamino)picolinonitril

10mL HCl đậm đặc được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(3,5-điclophenylthio)-3-nitropicolinonitril (3,9g, 0,0141mol) trong 150mL etanol kết hợp khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu, được bổ sung cùng với 2,4g sắt (0,0423mol) và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ 0°C, độ pH được điều chỉnh đến pH = 8 bằng dung dịch natri cacbonat 1N và hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào cùng với 100mL etyl axetat và 50mL metanol. Pha hữu cơ được chiết và pha nước được chiết vài lần bằng các phân đoạn etyl axetat. Pha hữu cơ được thu gom, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan trước khi được cô để thu được 2,3g (66%) chất rắn màu nâu sau khi cô.

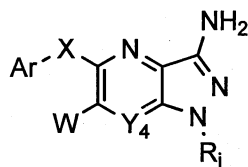
Ví dụ 8: 5-(3,5-điflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin

Dung dịch chứa 713mg NaNO₂ (10,3mmol) trong nước (5mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa 2,3g 3-amino-6-(3,5-điflophenylamino)picolinonitril (9,4mmol) trong 100mL axit clohydric 6N ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Dung dịch chứa 5,3g SnCl₂.2H₂O (23,5mmol, 2,5 đương lượng) trong dung dịch axit clohydric (12N, 30mL) được bổ sung vào từng giọt và dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C và kiềm hóa đến độ pH = 8 bằng dung dịch natri cacbonat 30%. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan trước khi cô trong điều kiện chân không. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (AcOEt) để thu được chất rắn màu vàng nhạt (530mg, 22%).

LCMS: m/z 262 ($M+H^+$).

1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,47 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 6,87 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,60 (m, 1H), 5,09 (s, 2H).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

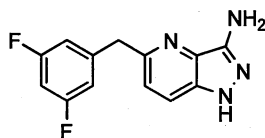


Ví dụ**	ArX	Y ₄	W	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
8-1		CH	H	H	N-(2,5-điflophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3,5-điamin	4% 4 bước	262,0
8-2		CH	H	H	N-(2,5-điclophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3,5-điamin	9% 4 bước	294,0

** 1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8-1: 11,46 (1H, s, NH), 8,75-8,82 (2H, m, CH_{thom}), 7,65 (1H, dd, CH_{thom} , $J=9,2$ Hz), 7,19-7,31 (2H, m, CH_{thom}), 6,67-6,63 (1H, sl, CH_{thom}), 5,06 (2H, s, NH_2). 8-2: 11,58 (1H, sl, NH), 8,65 (1H, s, CH_{thom}), 8,35 (1H, s, CH_{thom}), 7,69 (1H, d, CH_{thom} , $J=12,0$ Hz), 7,45 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6$ Hz), 7,24 (1H, d, CH_{thom} , $J=12,0$ Hz), 6,96 (1H, dd, CH_{thom} , $J=11,2$ Hz), 5,03 (2H, sl, NH_2).

Ví dụ về phương pháp B3

Ví dụ 9: 5-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin



Hợp chất này có thể được điều chế từ các hợp chất trung gian sau theo phương pháp B3.

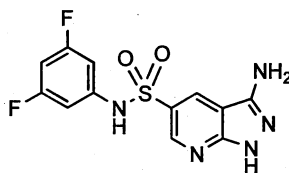
Ví dụ 9a: 2-(3,5-điflobenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Ví dụ 9b: 6-(3,5-điflobenzyl)-3-nitropicolinonitril

Ví dụ 9c: 3-amino-6-(3,5-điflobenzyl)picolinonitril

Ví dụ về phương pháp B4

Ví dụ 10: 3-amino-N-(3,5-điflophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-sulfonamid



Ví dụ 10a: axit 5-(N-(3,5-điflophenyl)sulfamoyl)nicotinic

Dung dịch chứa 2,74g (9,64mmol) etyl 2-clo-5-(closulfonyl)nicotinat trong 20mL điclometan khan được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa 623mg (4,82mmol) 3,5-đifloanilin và 1,68mL (12,05mmol) trietylamin được pha loãng trong 10mL điclometan khan. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi để thu được chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn này được nghiền trong 20mL metanol, lọc, sau đó rửa bằng 3mL metanol để thu được 2,85g chất rắn màu trắng.

Chất rắn này được hoà tan lại trong 25mL tetrahydrofuran và bổ sung vào dung dịch chứa 0,421g (10,04mmol) lithi monohydrat hydroxit trong 10mL nước. Hỗn hợp phản ứng được để yên kết hợp khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 35°C, sau đó pha loãng trong nước, axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 1,12g axit 5-(N-(3,5-điflophenyl)sulfamoyl)nicotinic dưới dạng chất rắn màu cam (hiệu suất=67%).

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,91 (1H, s, CH_{thom}), 8,51 (1H, s, CH_{thom}), 7,02 (1H, dd, CH_{thom}), 6,83 (2H, d, CH_{thom}).

Ví dụ 10b: 2-clo-5-(N-(3,5-điflophenyl)sulfamoyl)nicotinamit

0,288mL (3,87mmol) thionyl clorua và một giọt DMF được bổ sung lần lượt vào 0,450g (1,29mmol) axit 2-clo-5-(N-(3,5-điflophenyl)sulfamoyl)nicotinic trong 5mL toluen khan. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu của toluen, trong 2 giờ. Tiếp theo hỗn hợp phản ứng axit clorua này được bổ sung từng giọt vào dung dịch nước đá chứa 4,5mL amoni hydroxit 25% kết hợp khuấy. Quan sát thấy sự thoát khí. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết vài lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan, sau

đó cô để thu được 0,315g 2-clo-5-(N-(3,5-điflophenyl)sulfamoyl)nicotinamit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (hiệu suất=72%).

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,18 (1H, bs, NH), 8,86 (1H, s, CH_{thom}), 8,22 (1H, s, CH_{thom}), 8,21 (1H, bs, NH), 7,98 (1H, bs, NH), 6,96 (1H, dd, CH_{thom}), 6,79 (2H, d, CH_{thom}).

Ví dụ 10c: 6-clo-5-xyano-N-(3,5-điflophenyl)pyridin-3-sulfonamit

3,4mL (36,2mmol) phosphoryl clorua và một giọt axit sulfuric đậm đặc được bổ sung vào 0,315g (0,906mmol) 2-clo-5-(N-(3,5-điflophenyl)sulfamoyl)nicotinamit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 90°C , sau đó được bổ sung từng giọt vào nước đá. Chất rắn màu nâu được lọc, rửa bằng nước, sau đó làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,217g 6-clo-5-xyano-N-(3,5-điflophenyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (hiệu suất=72%).

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,34 (1H, bs, NH), 9,04 (1H, s, CH_{thom}), 8,92 (1H, s, CH_{thom}), 7,03 (1H, dd, CH_{thom}), 6,85 (2H, d, CH_{thom}).

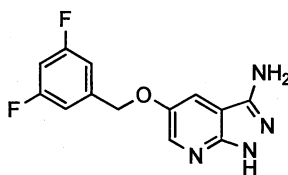
Ví dụ 10: 3-amino-N-(3,5-điflophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-sulfonamit

0,377mL (2,63mmol) 35% hydrazin được bổ sung vào 0,217g (0,658mmol) 6-clo-5-xyano-N-(3,5-điflophenyl)pyridin-3-sulfonamit được pha loãng trong 6ml isopropanol. Dung dịch được gia nhiệt ở 75°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi để thu được 0,214g 3-amino-N-(3,5-điflophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất=100%).

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,74 (1H, d, CH_{thom}), 8,68 (1H, d, CH_{thom}), 6,88 (1H, dd, CH_{thom}), 6,80 (2H, d, CH_{thom}), 6,04 (2H, bs, NH).

Ví dụ về phương pháp B5

Ví dụ 11: 5-(3,5-điflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin



Hợp chất này có thể được điều chế từ các hợp chất trung gian sau theo phương pháp B5.

Ví dụ 11a: 5-hydroxynicotinonitril

Hỗn hợp chứa 1g 5-metoxynicotinonitril (7,46mmol) và 8,62g pyridin hydroclorua được gia nhiệt ở nhiệt độ 200°C trong 2 giờ. Hợp chất thô thu được được pha loãng trong phân đoạn nước vài lần bằng diethyl ete. Pha nước được kiềm hóa bằng natri bicacbonat và tiếp theo chiết lại bằng diethyl ete. Pha hữu cơ được làm khô, sau đó cô để thu được 850mg 5-hydroxynicotinonitril (95%) dưới dạng chất rắn màu be.

LCMS: m/z 120,94 (M+H⁺).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H, CH_{thom.}), 8,42 (s, 1H, CH_{thom.}), 7,60 (s, 1H, CH_{thom.}).

Ví dụ 11b: 5-(3,5-điflobenzyloxy)nicotinonitril

876mg (2 đương lượng) natri hydrua được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ vào dung dịch chứa 865mg 5-hydroxynicotinonitril (7,2mmol) trong 15mL đimetylaxetamid. Hỗn hợp được khuấy 10 phút ở nhiệt độ 0°C trước khi bổ sung 2,24g (1,5 đương lượng) 3,5-điflobenzyl bromua. Hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ nữa trước khi pha loãng trong phân đoạn etyl axetat và rửa bằng các phân đoạn nước. Pha hữu cơ được phân tách, làm khô và cô. Phần cặn rắn thu được được kết tinh lại trong metanol để thu được 1,1g (68% 5-(3,5-điflobenzyloxy)nicotinonitril dưới dạng bột màu be.

LCMS: m/z 247,11 (M+H⁺).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,69 (s, 1H, CH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,08 (s, 1H, CH), 7,26 (m, 3H, CH), 5,28 (d, 2H, CH₂).

Ví dụ 11c: 3-xyano-5-(3,5-điflobenzyloxy)pyridin 1-oxit

224mg m-CPBA được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 250mg 5-(3,5-điflobenzyloxy)nicotinonitril trong axetonitril. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ đồng thời chất kết tủa được tạo ra từ từ. Tiếp theo, chất rắn thu được được lọc và rửa để thu được 200mg (75%) 3-xyano-5-(3,5-điflobenzyloxy)pyridin 1-oxit dưới dạng bột màu trắng.

LCMS: m/z 263,06 (M+H⁺).

Ví dụ 11d: 2-clo-5-(3,5-điflobenzyloxy)nicotinonitril

Hỗn hợp chứa 650mg 3-xyano-5-(3,5-điflobenzyloxy)pyridin 1-oxit trong 2,3mL POCl₃ được bổ sung vào vài giọt H₂SO₄ được gia nhiệt ở 110°C trong 1 giờ30. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng thô được đổ vào nước đá và chất kết tủa thu được được tách bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 600mg chất rắn màu be ở dạng hỗn hợp chứa đồng phân vùng chủ yếu chứa 2-clo-5-(3,5-điflobenzyloxy)nicotinonitril mong muốn, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

LCMS: m/z 281,02 (M+H⁺).

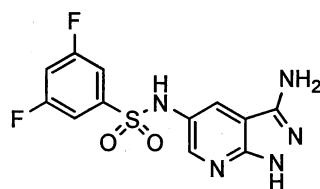
Ví dụ 11: 5-(3,5-điflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

313mg hydrazin hydrat (5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,6g 2-clo-5-(3,5-điflobenzyloxy)nicotinonitril (450μmol) trong 10mL propan-2-ol. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, kết tủa được tạo ra, hỗn hợp phản ứng thô được lọc, chất rắn được loại bỏ và dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Tiếp theo, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silic oxit, rửa giải bằng gradient gồm etyl axetat và metanol, trong đó phân đoạn phân cực hơn được phân tách, cô và tái huyền phù hóa trong phân đoạn nhỏ metanol kết hợp khuấy. Chất rắn thu được được tách và làm khô để thu được 221mg 5-(3,5-điflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin dưới dạng chất rắn màu be, chất rắn này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

LCMS: m/z 277,07 (M+H⁺).

Ví dụ về phương pháp B6

Ví dụ 11bis: N-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-3,5-điflobenzen sulfonamit



Ví dụ 11bis-a: N-(6-clo-5-xyanopyridin-3-yl)-3,5-điflobenzen-sulfonamit

1,132g (5,32mmol) 3,5-điflobenzen-1-sulfonyl clorua được bổ sung trong môi trường khí argon vào dung dịch chứa 545mg (3,55mmol) 5-amino-2-clonicotinotrilit trong 20mL hỗn hợp khan chứa THF và pyridin theo tỷ lệ 1:1. Hỗn hợp phản ứng được gia

nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 3 giờ và để trong 12 giờ nữa kết hợp khuấy ở nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi đến khô và hợp chất thô thu được được hoà tan lại trong etyl axetat và rửa bằng vài phân đoạn nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 784mg (67%) N-(6-clo-5-xyanopyridin-3-yl)-3,5-điflobenzen-sulfonamit.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO) : 11,39 (1H, sl, NH), 8.34 (1H, m, CH_{thom}), 8,10 (1H, m, CH_{thom}), 7,67 (1H, m, CH_{thom}), 7,59 (2H, m, CH_{thom}).

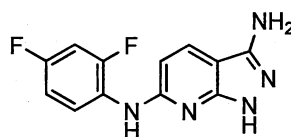
Ví dụ 11bis: N-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-3,5-điflobenzen-sulfonamit

1,786g (35,7mmol) hydrazin hydrat được bổ sung trong môi trường khí argon vào dung dịch chứa 784mg (2,38mmol) N-(6-clo-5-xyanopyridin-3-yl)-3,5-điflobenzen-sulfonamit trong 6mL etanol. Dung dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 20 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi để thu được 810mg N-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-3,5-điflobenzen-sulfonamit (100%) được sử dụng trực tiếp trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS: m/z 326,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ về phương pháp C1

Ví dụ 12: N6-(2,4-điflophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin



Hợp chất này có thể được điều chế từ các hợp chất trung gian sau theo phương pháp C1.

Ví dụ 12-a: 5-xyano-6-(methylthio)pyridin-2-yl triflometansulfonat

15,26mL (1,2 đương lượng) kali 2-metylpropan-2-olat, sau đó 9,03g (1,2 đương lượng) 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometylsulfonyl)metansulfonamit được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3,5g (21,06mmol) 6-hydroxy-2-(methylthio)nicotinonitril trong 180mL tetrahydrofuran trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ 45 phút. Nước được bổ sung vào và hợp chất thu được được chiết

bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và làm bay hơi để thu được chất rắn màu cam. Hợp chất này được tinh chế bằng cột silicagel (chất rửa giải: xyclohexan/điclometan 5:5) để thu được 5,31g (85%) 5-xyano-6-(metylthio)pyridin-2-yl triflometansulfonat dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,57 (1H, d, CH), 7,52 (1H, d, CH), 2,59 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 12-b: 6-(2,4-điflophenylamino)-2-(metylthio)nicotinonitril

0,81mL (1,2 đương lượng) 4-đifloanilin và 1,53g (1,4 đương lượng) cesium(I) cacbonat được bổ sung trong môi trường nitơ vào dung dịch chứa 2g (6,71mmol) 5-xyano-6-(metylthio)pyridin-2-yl triflometansulfonat trong 30mL 1,4-dioxan. Hỗn hợp này được loại khí trong 5 phút trong môi trường khí argon trước khi bổ sung 0,25g (0,06 đương lượng) 2,2'-bis(điphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl và 0,08g (0,04 đương lượng) (1E,4E)-1,5-điphenylpenta-1,4-đien-3-on, phức chất paladi(II). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, etyl axetat và nước muối được bổ sung vào. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế trên sắc ký silicagel (chất rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 8:2 sau đó 7:3) để thu được 1,52g (82%) 6-(2,4-điflophenylamino)-2-(metylthio)nicotinonitril dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (IE, m/z): (M+1) 278,06.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,57 (1H, s, NH), 7,73-7,86 (2H, m, CH), 7,28-7,44 (1H, m, CH), 7,02-7,18 (1H, m, CH), 6,60 (1H, d, CH), 2,41 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 12: N6-(2,4-điflophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin

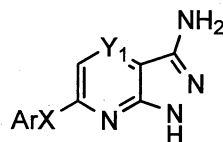
769mg (3,12mmol) axit m-cloperbenzoic (mCPBA) được bổ sung trong môi trường khí argon vào dung dịch được khuấy chứa 786mg (2,83mmol) 6-(2,4-điflophenylamino)-2-(metylthio)nicotinonitril trong 25mL điclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi bổ sung phân đoạn etyl axetat và rửa pha hữu cơ này bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thô thu được được hoà tan lại trong 10mL propanol và 2 đương lượng hydrazin hydroclorua trong nước được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 6 giờ trước khi pha loãng trong nước

và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi đến khô trước khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 495mg N6-(2,4-điflophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin dưới dạng chất rắn màu vàng cam (67%).

LCMS (IE, m/z): (M+1) 262,14.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,40 (1H, s, NH), 8,76 (1H, s, NH), 8,15 (1H, m, CH), 7,81 (1H, d, CH), 7,28 (1H, m, CH), 7,06 (1H, m, CH), 6,55 (1H, d, CH), 5,24 (2H, s, NH_2).

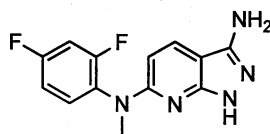
Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.



Ví dụ**	ArX	Y ₁	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
12-1		CH	N6-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin	70%	276,15

** ^1H NMR, DMSO- d_6 , Ví dụ: 12-1: 11,17 (1H, s, NH), 7,66 (1H, d, CH), 7,37 (1H, s, NH), 7,04 (3H, m, CH), 6,24 (1H, d, CH), 5,11 (2H, s, NH_2), 4,52 (2H, s, CH_2).

Ví dụ 12bis: N6-(2,4-điflophenyl)-N6-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin



Ví dụ 12bis-a: 6-((3,5-điflophenyl)(metyl)amino)-2-(metylthio)nicotinonitril

3,05mL (5,04mmol) kali 2-metylpropan-2-olat, sau đó 286 μL (1,8 đương lượng) iôđometan được bổ sung từng giọt trong môi trường nitơ vào dung dịch chứa 700mg (2,52mmol) 6-(2,4-điflophenylamino)-2-(metylthio)nicotinonitril trong 20mL N,N-

dimethyl formamit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó 126 μ L (0,8 đương lượng, 2,02mmol) iodometan được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ nữa. Nước được bổ sung vào và hợp chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc, và làm bay hơi để thu được 660mg (90%) 6-((2,4-điflophenyl)(metyl)amino)-2-(methylthio)nicotinonitril dưới dạng chất rắn màu nâu.

LCMS (IE, m/z): (M+1) 292,09.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,74-7,80 (1H, m, CH), 7,55-7,63 (1H, m, CH), 7,43-7,52 (1H, m, CH), 7,18-7,27 (1H, m, CH), 6,16-6,30 (1H, m, CH), 3,43 (3H, s, CH_3), 2,42 (3H, s, CH_3).

Ví dụ 12bis: N6-(2,4-điflophenyl)-N6-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin

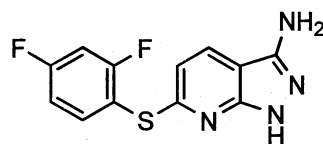
452mg (1,84mmol) mCPBA được bổ sung trong môi trường khí argon vào dung dịch được khuấy chứa 486mg (1,67mmol) 6-((2,4-điflophenyl)(metyl)amino)-2-(methylthio)nicotinonitril trong 15mL điclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trước khi bổ sung phân đoạn etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thô thu được được hoà tan lại trong 6mL propanol và 164 μ L (3,38mmol) hydrazin hydroclorua trong nước được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 6 giờ trước khi pha loãng trong nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi đến khô trước khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 328mg N6-(2,4-điflophenyl)-N6-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-điamin dưới dạng chất rắn màu vàng cam (70%).

LCMS (IE, m/z): (M+1) 276,15.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,41 (1H, s, NH), 7,75 (1H, d, CH), 7,51-7,55 (1H, m, CH), 7,40-7,43 (1H, m, CH), 7,17-7,22 (1H, m, CH), 6,03 (1H, d, CH), 5,23 (2H, s, NH_2), 3,28 (3H, s, CH_3).

Ví dụ về phương pháp C3

Ví dụ 12ter: 6-(2,4-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin



Ví dụ 12ter-a: 2-clo-6-(2,4-điflophenylthio)nicotinonitril

Dung dịch chứa 362mg (1,05 đương lượng) kali hydroxit trong 10mL etanol được bổ sung trong môi trường nito vào dung dịch chứa 698μL (6,16mmol) 2,4-điflobenzenthio trong 30mL etanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, sau đó làm lạnh trong nước đá trước khi bổ sung dung dịch chứa 1,015g (0,95 đương lượng) 2,6-điclonicotinonitril trong 30mL etanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. 63mL dung dịch HCl 0,1N được bổ sung vào để dừng phản ứng. Nước được bổ sung vào và hợp chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (chất rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 94:6) để thu được 1,09g (66%) 2-clo-6-(2,4-điflophenylthio)-nicotinonitril dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (IE, m/z): (M+1) 282,98.

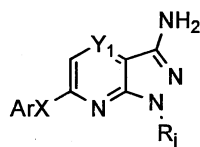
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,24 (1H, d, CH), 7,77-7,85 (1H, m, CH), 7,52-7,63 (1H, m, CH), 7,25-7,35 (2H, m, CH), 2,41 (3H, s, CH₃).

Ví dụ 12ter: 6-(2,4-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

0,561mL (11,57mmol) hydrazin monohydrat được bổ sung trong môi trường nito vào dung dịch được khuấy chứa 1,09g (3,86mmol) 2-clo-6-(2,4-điflophenylthio)nicotinonitril trong 15mL propanol. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ để thu được chất kết tủa khi hỗn hợp phản ứng đưa trở lại nhiệt độ phòng. Chất kết tủa này được lọc và rửa bằng etanol. Chất rắn được hoà tan trong phân đoạn etyl axetat và rửa bằng dung dịch HCl 1N. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi đến khô để thu được 420mg (39%) 6-(2,4-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin dưới dạng chất rắn màu vàng.

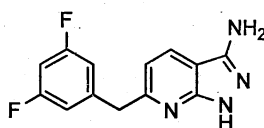
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,10 (1H, s, NH), 8,11 (1H, d, CH), 7,82-7,89(1H, m, CH), 7,58-7,63 (1H, m, CH), 7,32-7,36 (1H, m, CH), 6,86 (1H, d, CH), 4,59 (2H, s, NH₂).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.



Ví dụ**	ArX	Y ₁	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
12ter-1		CH	H	6-(2,4-điflophenoxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	ND	263,06

Ví dụ 12quater: 6-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin



17,35mL dung dịch (3,5-điflobenzyl)kẽm clorua 0,5M (8,58mmol) trong THF được bổ sung trong môi trường khí argon vào dung dịch chứa 416mg paladi(II) clorua (510mmol) và 883mg 2,6-điclonicotinonitril (5,1mmol) trong 2mL THF khan. Phản ứng được hồi lưu trong 7 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch nước natri cacbonat 1N được bổ sung vào và hợp chất thu được được chiết bằng vài phân đoạn etyl axetat liên tiếp. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi đến khô trước khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 680mg hỗn hợp chứa 2-clo-6-(3,5-điflobenzyl)-nicotinonitril và sản phẩm phụ, hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

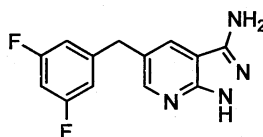
Hỗn hợp trên được hoà tan trong 10mL isopropanol kết hợp khuấy và 750μL hydrazin hydrat 35% được bổ sung vào. Dung dịch được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khô và hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (điclometan/metanol 9:1) để thu được 290mg 6-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin (64%).

LCMS (IE, m/z): (M+1) 261,16.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,82 (1H, s, NH), 8,01 (1H, d, CH), 6,99-7,04 (3H, m, CH), 6,91 (1H, d, CH), 5,49 (2H, s, NH₂), 4,12 (2H, s, CH₂).

Ví dụ về phương pháp D1

Ví dụ 13: 5-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

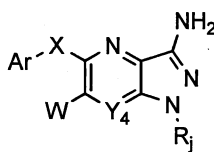


0,575g (0,704mmol) (dppf) $_2\text{PdCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ và 28mL (14,08mmol) 3,5-điflobenzyl kẽm (II) clorua được bổ sung vào 1,5g (7,04mmol) dung dịch chứa 5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin trong 10mL tetrahydrofuran. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, phản ứng được thủy phân bằng cách bổ sung từ từ nước ở nhiệt độ 0°C. Sau khi lọc chất kết tủa thu được, chất rắn được rửa bằng tetrahydrofuran và nước lọc được chiết vài lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfate và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silic oxit (chất rửa giải diclometan/metanol/amoni ở tỷ lệ 95:4,5:0,5, sau đó 95:4:1) để thu được 1,7g (93%) 5-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin dưới dạng chất rắn màu be.

LCMS (EI, m/z): ($M+1$) 261,41.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,87 (1H, s, NH), 8,31 (1H, d, CH_{thom}), 7,92 (1H, d, CH_{thom}), 6,98-7,08 (3H, m, CH_{thom}), 5,47 (2H, s, NH), 4,04 (2H, s, CH_2).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

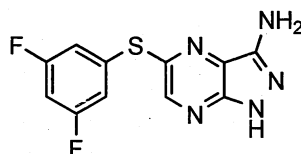


Ví dụ**	ArX	Y ₄	W	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
13-1		CH	H	H	5-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	8% 4 bước	261,1
13-2		N	H	H	5-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin	21% 3 bước	262,1

** ^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13-1: 11,61 (1H, sl, NH), 7,65 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,6\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, CH_{thom} , $J=11,2\text{Hz}$), 6,95-7,10 (3H, m, CH_{thom}), 5,32 (2H, sl, NH_2), 4,18 (2H, s, CH_2). 13-2: 12,31 (1H, sl, NH), 8,44 (1H, s, CH_{thom}), 7,03-7,08 (3H, m, CH_{thom}), 5,61 (2H, sl, NH_2), 4,25 (2H, s, CH_2).

Ví dụ về phương pháp D2

Ví dụ 14: 5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin

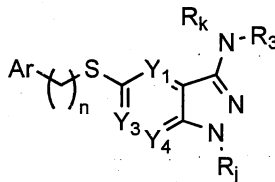


0,7g (2,68mmol) 5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin, 0,74g (5,36mmol) kali cacbonat khan và 0,10g đồng iodua (0,536mmol) được trộn trong bình đáy tròn có dung tích 50mL. Tiếp theo, 15mL propan-2-ol, 0,01g (0,2mmol) polyetylen glycol và 0,43g (2,95mmol) 3,5-điflothiophenol được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và chất rắn tạo ra được lọc, rửa bằng nước, sau đó rửa bằng pentan và làm khô trong tủ sấy ở nhiệt độ 50°C để thu được 0,75g (100%) 5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin dưới dạng chất rắn màu nâu.

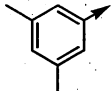
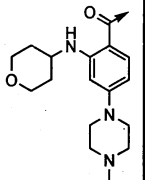
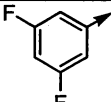
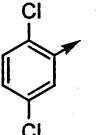
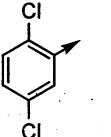
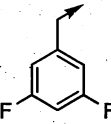
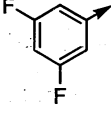
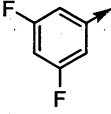
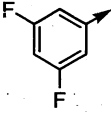
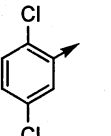
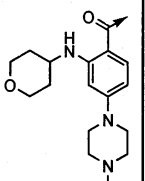
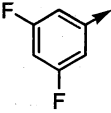
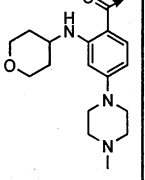
LCMS (EI, m/z): (M+1) 280,03.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,65 (1H, bs, NH), 8,52 (1H, s, CH_{thom}), 7,18 (1H, t, CH_{thom}), 7,05-7,18 (2H, m, CH_{thom}), 5,89 (2H, s, NH).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.



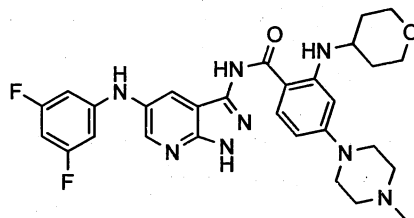
Ví dụ**	Ar	R _k	n	Y ₁ , Y ₃ , Y ₄	R ₃	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
14-1		H	0	CH, CH, N	H	H	2-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ylthio)benzamidit	ND	ND

14-2			0	CH, CH, N	H	H	N-(5-(3,5-dimethylphenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	ND
14-3		H	0	CH, CH, N	H	H	5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	45%	(M+1) 279,28
14-4		H	0	CH, C-OMe, N	H	H	5-(2,5-diclophenylthio)-6-metoxi-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	80%	ND
14-5		H	0	CH, C-NH ₂ , N	H	H	5-(2,5-diclophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3,6-diamin	35%	ND
14-6		H	0	CH, CH, N	H	^t Bu	1-tert-butyl-5-(3,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	ND	(M+1) 293,08
14-7		H	0	CH, CMe, N	H	H	5-(3,5-diflophenylthio)-6-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	ND	(M+1) 293,06
14-8		H	0	CH, C-OMe, N	H	H	5-(3,5-diflophenylthio)-6-metoxi-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	28%	(M+1) 610,30
14-9		H	0	CH, CH, N	H	^t Bu	1-tert-butyl-5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	79%	(M+1) 335,26
14-10			0	CH, CH, N	H	H	N-(5-(2,5-diclophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	31%	(M+1) 612,37
14-11			0	CH, C-NH ₂ , N	H	H	N-(6-amino-5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	68%	ND

** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ví dụ: 14-3: 12,65 (1H, bs, NH), 8,52 (1H, s, CH_{thom}), 7,18 (1H, t, CH_{thom}), 7,05-7,18 (2H, m, CH_{thom}), 5,89 (2H, s, NH). 14-6: 8,21 (2H, bs, CH_{thom}), 7,07 (1H, m, CH_{thom}), 6,90 (2H, m, CH_{thom}), 6,27 (2H, bs, NH), 4,03 (2H, s, CH), 1,63 (9H, s, CH). 14-7: 12,16 (1H, bs, NH), 8,39 (1H, s, CH_{thom}), 7,00-7,08 (1H, m,

CH_{thom}), 6,64-6,72 (2H, m, CH_{thom}), 5,73 (2H, bs, NH₂), 2,54 (3H, s, CH₃). 14-9: 8,51 (1H, bs, CH_{thom}), 8,35 (1H, bs, CH_{thom}), 7,02 (1H, m, CH_{thom}), 6,72 (2H, bs, CH_{thom}), 6,52 (2H, bs, NH), 1,67 (9H, s, CH). (ND: không xác định).

Ví dụ 14bis: N-(5-(3,5-điflophenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit.



Dung dịch chứa 225mg N-(5-iodo-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit (0,25mmol), 36mg đifloanilin (0,275mmol), 19mg R-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphin)-1,1'-binaphthyle (0,030mmol), 11mg (0,013mmol) tris(đibenzylidenaxeton)đipaladium(0) và 75mg (0,75mmol) natri tert-butoxit trong 10mL THF được hồi lưu trong môi trường khí argon qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được làm lạnh, chiết bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được N-(5-(3,5-điflophenylamino)-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit, hợp chất này được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất thu được được hoà tan trong 10mL điclorometan ở nhiệt độ 0°C và 56mg (0,5mmol) TFA được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Nước được bổ sung vào và độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 7 bằng dung dịch NaHCO₃. Pha nước được thu gom, được bazơ hóa (pH 9-10) bằng dung dịch K₂CO₃ đậm đặc và chiết bằng điclorometan. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc đến khô để thu được 40mg N-(5-(3,5-điflophenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit.

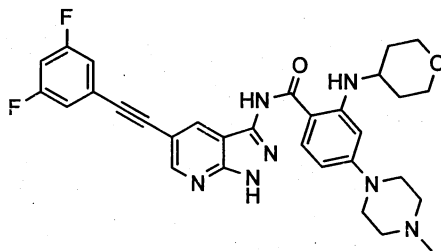
LCMS (IE, m/z): (M+1) 562,12.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,45 (1H, sl, NH), 10,47 (1H, sl, NH), 8,65 (1H, s, CH_{thom}), 8,55 (1H, s, CH_{thom}), 8,14 (1H, d, NH), 7,77 (1H, d, CH_{thom}), 7,26

(2H, m, CH_{thom}), 7,05 (1H, m, CH_{thom}), 6,25 (1H, d, CH_{thom}), 6,14 (1H, s, NH), 6,77 (1H, s, NH), 3,82-3,84 (2H, dt, CH), 3,72 (1H, m, CH), 3,47-3,52 (2H, m, CH), 3,28-3,34 (4H, m, CH), 2,43 (4H, m, CH), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,94 -1,97 (2H, m, CH), 1,37-1,39 (2H, m, CH).

Ví dụ về phương pháp D3:

Ví dụ 15: N-(5-((3,5-điflophenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid

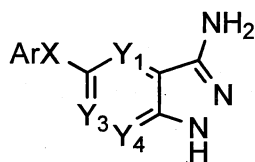


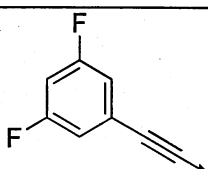
0,94mg (0,926mmol) trietylamin được bổ sung vào 400mg (0,712mmol) N-(5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid, 67,8mg (0,356mmol) CuI, và 50mg (0,071mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ trong môi trường khí argon trong 12ml đioxan khan kết hợp khuấy. Phản ứng được gia nhiệt trong 3,5 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 30mL nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Phần cần thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (điclometan/metanol) để thu được 152mg N-(5-((3,5-điflophenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất=37%).

LCMS (EI, m/z): (M+1) 572,17.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,57 (1H, bs, NH), 10,56 (1H, bs, NH), 8,68 (1H, s, CH_{thom}), 8,43 (1H, s, CH_{thom}), 8,13 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{thom}), 7,38 (2H, m, CH_{thom}), 6,27 (1H, d, CH_{thom}), 6,15 (1H, d, CH_{thom}), 3,84-3,82 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,21-3,33 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,28 (3H, s, CH₃), 1,94-1,97 (2H, m, CH), 1,37-1,39 (2H, m, CH).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.



Ví dụ**	ArX	Y ₁ , Y ₃ , Y ₄	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
15-1		N, CH, N	5-((3,5-điflophenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin	6% 6 bước	272,1

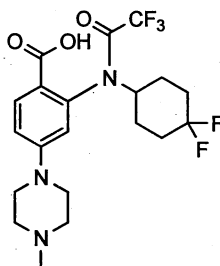
** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ví dụ: 15-1: 12,71 (1H, sl, NH), 8,66 (1H, s, CH_{thom}), 7,40-7,47 (3H, m, CH_{thom}), 6,01 (2H, sl, NH₂).

Ví dụ về phương pháp E

Phương pháp E được sử dụng để điều chế nhóm chức amin ngoại vòng của nhân aminopyrazol bằng cách cho chúng phản ứng với hợp chất trung gian chứa nhóm chức ái điện tử, tùy ý được điều chế tại chỗ, như axit clorua, isoxyanat, isothioxyanat hoặc aldehyt.

Điều chế các hợp chất trung gian

Ví dụ 16: axit 2-(N-(4,4-đifloxyclohexyl)-2,2,2-trifloaxetamido)-4-(4-metyl piperazin-1-yl)benzoic



Ví dụ 16a: tert-butyl 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzoat

Hợp chất này được mô tả trong WO 2008/74749.

5,28mL (47,6mmol) 1-metylpiperazin được bổ sung vào 4,1g (17mmol) tert-butyl 4-flo-2-nitrobenzoat. Hỗn hợp phản ứng được khuấy mà không bổ sung dung môi trong 5 giờ. 150mL nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân

không để thu được 4,9g (90%) tert-butyl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 322,37.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,69 (1H, d, CH_{thom}), 7,30 (1H, d, CH_{thom}), 7,20 (1H, dd, CH_{thom}), 3,38 (4H, m, CH), 2,40 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH_3), 1,45 (9H, s, CH_3).

Ví dụ 16b: tert-butyl 2-amino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất này được mô tả trong WO 2008/74749.

0,160g (1,500mmol) paladi trên cacbon (10%) và 15,19mL (150mmol) xyclohexen được bổ sung vào dung dịch chứa 4,82g (15mmol) tert-butyl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzoat trong 100mL etanol. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, sau đó rửa bằng etanol để thu được 4,2g (hiệu suất=96%) tert-butyl 2-amino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 292,39.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,44 (1H, d, CH_{thom}), 6,40 (2H, bs, NH_2), 6,19 (1H, dd, CH_{thom}), 6,12 (1H, d, CH_{thom}), 3,17 (4H, m, CH), 2,40 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH_3), 1,49 (9H, s, CH_3).

Ví dụ 16c: tert-butyl 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoat

1,045mL (13,57mmol) axit trifloaxetic, 1g (7,46mmol) 4,4-đifloxyclohexanon và 2,158g (8,20mmol) tetrametylamoni triaxetoxymorhydrua được bổ sung vào 1,521g (5,22mmol) tert-butyl 2-amino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoat được hoà tan trong 60mL diclometan. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi, sau đó hợp chất thô thu được được hoà tan lại trong 30mL etyl axetat. Dung dịch lần lượt được rửa bằng dung dịch HCl 0,5M, dung dịch natri cacbonat 0,5M và cuối cùng rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 2,2g tert-butyl 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoat ở dạng gồm màu nâu nhạt (hiệu suất=72%).

LCMS (EI, m/z): (M+1) 410,3.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,73 (1H, bs, NH), 7,58 (1H, m, CH_{thom}), 7,77 (1H, m, CH_{thom}), 6,09 (1H, bs, CH_{thom}), 3,37 (4H, m, CH), 3,27 (4H, m, CH), 2,47 (4H, m, CH), 2,25 (3H, s, CH), 1,99 (4H, s, CH), 1,40 (9H, s, CH).

Ví dụ 16d: tert-butyl 2-(N-(4,4-đifloxylohexyl)-2,2,2-trifloaxetamido)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoat

0,99mL (6,98mmol) trifloaxetic anhydrit và 1,12mL (8,06mmol) trietylamin được bổ sung vào 2,2g (5,3mmol) tert-butyl 2-(4,4-đifloxylohexylamino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoat được hoà tan trong 40mL điclotetan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi, sau đó hợp chất thô thu được được xử lý trong 30mL etyl axetat. Dung dịch được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được 2,5g tert-butyl 2-(N-(4,4-đifloxylohexyl)-2,2,2-trifloaxetamido)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoat ở dạng gồm màu nâu nhạt (hiệu suất=92%).

LCMS (EI, m/z): (M+1) 506,26.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,84 (1H, m, CH_{thom}), 7,09 (1H, m, CH_{thom}), 6,89 (1H, bs, CH_{thom}), 3,45-3,39 (8H, m, CH), 2,83 (4H, m, CH), 2,20 (4H, m, CH), 2,05 (3H, s, CH), 1,46 (9H, s, CH).

Ví dụ 16: axit 2-(N-(4,4-đifloxylohexyl)-2,2,2-trifloaxetamido)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoic

7,62mL (99mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 2,5g (4,95mmol) tert-butyl 2-(N-(4,4-đifloxylohexyl)-2,2,2-trifloaxetamido)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoat được hoà tan trong 30mL điclotetan. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi, sau đó hợp chất thô thu được được hoà tan lại trong 30mL etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi, chất rắn tạo ra được hoà tan lại trong etyl ete và dung môi được làm bay hơi lại. Bước này được lặp lại ba lần cho đến khi thu được chất rắn màu nâu nhạt để thu được 2,2g axit 2-(N-(4,4-đifloxylohexyl)-2,2,2-trifloaxetamido)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoic ở dạng muối trifloaxetic (hiệu suất=79%).

LCMS (EI, m/z): (M+1) 450,1.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,01 (1H, bs, OH), 7,92 (1H, m, CH_{thom}), 7,13 (1H, m, CH_{thom}), 7,01 (1H, bs, CH_{thom}), 4,39 (1H, m, CH), 3,12-3,52 (8H, m, CH), 2,86 (3H, s, CH), 1,75-2,0 (8H, m, CH).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này:

Axit 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoic.

Hợp chất này được mô tả trong WO 2008/74749, WO 2009/13126 và WO 2010/69966.

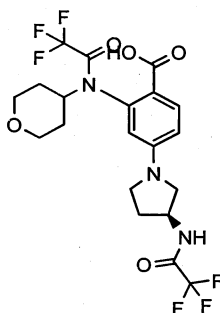
LCMS (EI, m/z): (M+1) 416,40.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,60 (1H, bs, OH), 10,08 (1H, bs, OH), 7,90 (1H, d, CH_{thom}), 7,13 (1H, dd, CH_{thom}), 6,90 (1H, d, CH_{thom}), 4,40 (1H, m, CH), 4,10 (2H, m, CH), 3,70-3,90 (2H, m, CH), 3,59-3,62 (4H, m, CH), 3,30-3,32 (4H, m, CH), 2,87 (3H, s, CH_3), 1,87-1,98 (1H, m, CH), 1,59-1,60 (1H, m, CH), 1,00-1,54 (2H, m, CH).

Axit 4-((3-(đimethylamino)propyl)(metyl)amino)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoic.

Hợp chất này được mô tả trong WO 2009/13126 và WO 2008/74749.

Ví dụ 17: axit (S)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)-4-(3-(2,2,2-trifloaxetamido)pyrrolidin-1-yl)benzoic



Ví dụ 17a: tert-butyl (S)-4-(3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4ylamino)benzoat

Hợp chất này được điều chế bằng cách lặp lại quy trình nêu trong ví dụ 16d, chỉ khác là sử dụng tert-butyl (S)-pyrrolidin-3-ylcarbamate.

Ví dụ 17b: axit (S)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoic

19,7mL (25 đương lượng) axit trifloaxetic được bổ sung vào dung dịch chứa 4,72g (10,23mmol) tert-butyl (S)-4-(3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoat trong 100mL điclorometan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được hoà tan lại trong diethyl ete và nghiền cho đến khi thu được chất rắn. Chất rắn tạo ra được lọc và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 4,3g (100%) bột màu vàng axit (S)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoic ở dạng muối của axit trifloaxetic.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 306,22.

Ví dụ 17: axit (S)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)-4-(3-(2,2,2-trifloaxetamido)pyrrolidin-1-yl)benzoic

1,74mL (3,5 đương lượng) triethylamin và 1,6mL (2,1 đương lượng) trifloaxetic anhydrit được bổ sung vào dung dịch chứa 1,5g (3,58mmol) axit (S)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoic ở dạng muối của axit trifloaxetic trong 40mL điclorometan ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Nước (10mL) được bổ sung từng giọt, sau đó pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (96:4 điclorometan/metanol làm chất rửa giải) để thu được 250mg (14%) axit (S)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)-4-(3-(2,2,2-trifloaxetamido)pyrrolidin-1-yl)benzoic dưới dạng bột màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 498,07.

Ví dụ 18: axit 2-(2-floetoxy)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoic.

Hợp chất này có thể được điều chế từ các hợp chất trung gian sau.

Ví dụ 18a: tert-butyl 4-flo-2-(2-floetoxy)benzoat.

Ví dụ 18b: tert-butyl 2-(2-floetoxy)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoat.

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này:

Axit 2-(2-floetoxy)-4-(4-(1-metylpipeđin-4-yl)piperazin-1-yl)benzoic.

Ví dụ 19: axit 4-(4-metylpiiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(2-floetyl)-axetamido)-benzoic

Hợp chất này có thể được điều chế từ các hợp chất trung gian sau đây.

Ví dụ 19a: tert-butyl 4-flo-2-(2-floetyl-amino)benzoat.

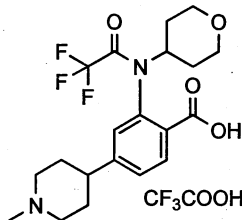
Ví dụ 19b: tert-butyl 4-flo-2-(2,2,2-triflo-N-(2-floetyl)axetamido)benzoat.

Ví dụ 19c: tert-butyl 4-(4-metylpiiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(2-floetyl)-axetamido)-benzoat

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này:

Axit 4-((3-(đimetyl-amino)propyl)(metyl)-amino)-2-(2,2,2-triflo-N-(2-floetyl)axetamido)benzoic.

Ví dụ 20: hydrotrifloroaxetat của axit 4-(1-metylpipeđin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoic



Hợp chất này có thể được điều chế từ các hợp chất trung gian sau đây.

Ví dụ 20a: tert-butyl 2-nitro-4-(pyđin-4-yl)benzoat

1,67g bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (2,38mmol) và 15,8g natri cacbonat (149mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 18g tert-butyl 4-bromo-2-nitrobenzoat (59,6mmol) và 10,98g axit pyđin-4-ylboronic (89mmol) trong hỗn hợp chứa 200mL đimetoxyetan và 100mL nước. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (CH₂Cl₂/AcOEt: 100:0 đến 70:30, 30 phút). Hợp chất này được phân tách ở dạng dầu, kết tinh dầu này để thu được 14,64g (82%) tinh thể.

MS (m/z): (M+1) 301,0.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,73 (2H, d, CH_{thom} , $J=6,0\text{Hz}$), 8,44 (1H, s, CH_{thom}), 8,24 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 7,97 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 7,85 (2H, dd, CH_{thom} , $J=4,4\text{Hz}$), 1,54 (9H, s).

Ví dụ 20b: 4-(4-(tert-butoxycarbonyl)-3-nitrophenyl)-1-methylpyridinium iodua

7,55mL iôđometan (121mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 16,2g tert-butyl 2-nitro-4-(pyridin-4-yl)benzoat (60,6mmol) trong 20mL axeton. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi cô đến khô, thu được 27g tinh thể màu cam (100%).

MS (m/z): (M+1) 315,0.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,14 (2H, d, CH_{thom} , $J=6,4\text{Hz}$), 8,71 (1H, s, CH_{thom}), 8,63 (2H, d, CH_{thom} , $J=6,4\text{Hz}$), 8,47 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 4,37 (3H, s, CH), 1,54 (9H, s).

Ví dụ 20c: tert-butyl 2-amino-4-(1-methylpiperidin-4-yl)benzoat

0,48g oxit platin (IV) (2,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 26,8g 4-(4-(tert-butoxycarbonyl)-3-nitrophenyl)-1-methylpyridinium iodua (60,6mmol) trong 200mL metanol được đặt trong thiết bị phản ứng làm bằng thép không gỉ. Hỗn hợp phản ứng được đặt trong điều kiện áp suất hydro bằng 5 bar (500Kpa) trong 24 giờ. Chất xúc tác được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 24,8g (98%) tinh thể màu trắng.

MS (m/z): (M+1) 291,1.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,18 (1H, s, HI), 7,60 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 6,54-6,40 (3H, m, CH_{thom}), 6,39 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 3,48-3,53 (2H, m, CH), 3,06 (2H, t, CH), 2,81 (3H, s, CH), 2,60-2,70 (1H, m, CH), 1,89-1,97 (2H, m, CH), 1,70-1,80 (2H, m, CH), 1,52 (9H, s).

Ví dụ 20d: tert-butyl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoat

7,18mL axit 2,2,2-trifloaxetic (93mmol), 4,11mg dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (44,5mmol), sau đó 14,5g tetrametylamoni triaxetoxymorohydrua (53,8mmol) được lần lượt bổ sung vào dung dịch chứa 15g tert-butyl 2-amino-4-(1-methylpiperidin-4-

yl)benzoat trong 200mL điclometan kết hợp khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được xử lý bằng dung dịch natri cacbonat 1N. Pha hữu cơ được phân tách, làm khô bằng magie sulfat, sau đó cô đến khô. Phần cặn chứa HI. Do đó, phần cặn này được xử lý trong điclometan và rửa bằng 100mL dung dịch natri cacbonat 1N. Pha hữu cơ được gạn, làm khô bằng magie sulfat và cô đến khô để thu được 14,6g chất rắn màu vàng (hiệu suất định lượng).

MS (m/z): (M+1) 375,2.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,69 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,6\text{Hz}$), 6,65 (1H, s, CH_{thom}), 6,44 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 3,74-3,86 (2H, m, CH), 3,66-3,71 (1H, m, CH), 3,51 (2H, t, CH), 3,05-3,12 (2H, m, CH), 2,6-2,5 (1H, m, CH), 2,42 (3H, s, CH), 2,30-2,40 (2H, m, CH), 1,89-1,97 (2H, m, CH), 1,64-1,77 (4H, m, CH), 1,52 (9H, s), 1,33-1,45 (2H, m, CH).

Ví dụ 20e: tert-butyl 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoat

6,35mL trietylamin và 5,50mL 2,2,2-trifloaxetic anhydrit (39,6mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 11,4g tert-butyl 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzoat (30,4mmol) trong 240mL điclometan kết hợp khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó 100mL nước được bổ sung từng giọt. Pha hữu cơ được gạn, làm khô bằng magie sulfat và cô đến khô. Phần cặn được xử lý trong hỗn hợp chứa etanol/dietyl ete để thu được chất rắn, chất rắn này được lọc trên phễu thủy tinh và 12,06g tinh thể màu trắng được tách. Dịch lọc được cô (4,5g) và tiếp theo được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silic oxit ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{meOH}$: 95:5 đến 90:10, 20 phút). Hợp chất thu được được kết tinh lại trong dietyl ete để thu được thêm 1,04g tinh thể màu trắng (tổng hiệu suất = 74%).

MS (m/z): (M+1) 471,1.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,45 (1H, sl, NH^+), 7,96 (1H, d, CH_{thom} , $J=8\text{Hz}$), 7,51 (1H, d, CH_{thom} , $J=8\text{Hz}$), 7,31 (1H, s, CH_{thom}), 4,6-4,5 (1H, m, CH), 3,90-3,75 (2H, m, CH), 3,5-3,35 (4H, m, CH), 3,1-2,85 (3H, m, CH), 2,79 (3H, s, CH_3), 2,1-1,95 (3H, s, CH), 1,9-1,75 (2H, m, CH), 1,55-1,40 (11H, m), 1,0-0,85 (1H, m, CH).

Ví dụ 20: hydrotrifloaxetat của axit 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoic.

6,33mL axit 2,2,2-trifloaxetic (82mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,2g tert-butyl 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoat (5,47mmol) (ở dạng muối của axit trifloaxetic) trong 30mL điclorometan kết hợp khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16h, sau đó làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được xử lý trong etanol, và chất rắn màu trắng tạo ra được lọc trên phễu lọc thủy tinh để thu được 1,61g (53%) tinh thể màu trắng.

MS (m/z): (M+1) 415,1.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,39 (1H, sl, COOH), 9,46 (1H, sl, COOH dư TFA), 7,99 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,49 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,30 (1H, s, CH_{thom}), 4,53 (1H, m, CH), 3,74-3,86 (2H, m, CH), 3,35-3,45 (5H, m, CH), 2,90-3,01 (3H, m, CH), 2,76 (3H, s, CH), 1,65-2,04 (5H, m, CH), 1,44-1,54 (2H, m, CH).

Ví dụ 21: 1-(4-isothioxyanatophenyl)-4-metylpiperazin

Hợp chất này được điều chế bằng cách tuân theo phương pháp được mô tả trong EP1215208.

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này:

tert-butyl 2-isothioxyanato-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylcarbammat.

Ví dụ 22: tert-butyl 2-isoxyanato-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylcarbammat

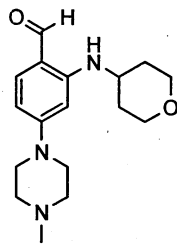
Hợp chất này được điều chế từ các hợp chất trung gian sau đây.

Ví dụ 22a: tert-butyl 5-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenylcarbammat

Ví dụ 22b: tert-butyl 2-amino-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylcarbammat

Ví dụ 22: tert-butyl 2-isoxyanato-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylcarbammat

Ví dụ 23: 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzaldehyt



Ví dụ 23a: (4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl)metanol

500mg (1,060mmol) axit 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoic được hoà tan trong 5mL tetrahydrofuran được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù chứa 201mg (5,30mmol) LiAlH₄ trong 9mL tetrahydrofuran. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung từng giọt 200μl nước, tiếp theo là 200μl dung dịch natri cacbonat (15% khối lượng) và cuối cùng là 1mL nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó lọc và rửa bằng tetrahydrofuran. Dịch lọc được cô để thu được 250mg (hiệu suất=77%) (4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl)metanol dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 306,14.

¹H NMR: δ_{H ppm} (400 MHz, DMSO): 6,85 (1H, d, CH_{thom}), 6,20 (1H, d, CH_{thom}), 6,10 (1H, d, CH_{thom}), 4,95 (1H, bs, OH), 4,87 (1H, d, NH), 4,37 (2H, d, CH₂), 3,83-3,86 (2H, m, CH), 3,56 (1H, m, CH), 3,46-3,56 (3H, m, CH), 3,45 (1H, m, CH), 3,05-3,07 (4H, m, CH), 2,41-2,44 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH₃), 1,89-1,92 (2H, m, CH).

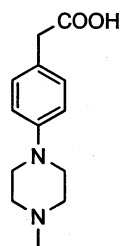
Ví dụ 23: 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzaldehyt

85mg (0,982mmol) mangan đioxit được bổ sung vào dung dịch chứa (4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl)metanol (100mg, 0,327mmol) trong hỗn hợp chứa etyl axetat (10mL) và diclometan (9mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được đặt trong bể siêu âm trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dung môi được làm bay hơi và hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được 50,0mg (hiệu suất=50,3%) (4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 304,19.

^1H NMR: $\delta_{\text{H ppm}}$ (400 MHz, DMSO): 9,43 (1H, d, CH), 7,32 (1H, d, CH_{thom}), 6,36 (1H, d, CH_{thom}), 6,08 (1H, d, CH_{thom}), 3,94-3,99 (2H, m, CH), 3,77 (1H, m, CH), 3,61-3,63 (2H, m, CH), 3,42-3,45 (4H, m, CH), 2,57-2,60 (4H, m, CH), 2,36 (3H, s, CH₃), 2,04-2,08 (2H, m, CH), 1,51-1,60 (2H, m, CH).

Ví dụ 24: axit 2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)axetic



Ví dụ 24a: 2,2,2-triclo-1-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)etanol

1,0mL (10,00mmol) axit tricloaxetic và, từng phần nhỏ 1,854g (10mmol) natri 2,2,2-tricloaxetat được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào dung dịch chứa 1,362g (6,67mmol) 4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzaldehyt trong 13,5mL đimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được cô và hợp chất thô thu được được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, sau đó cô để thu được 1,760g (hiệu suất = 82%) 2,2,2-triclo-1-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)etanol dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 324,04.

^1H NMR: $\delta_{\text{H ppm}}$ (400 MHz, DMSO): 7,41 (2H, d, CH_{thom}), 7,02 (1H, bs, OH), 6,90 (2H, d, CH_{thom}), 5,08 (1H, bs, CH), 3,14-3,16 (4H, m, CH), 2,42-2,47 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH₃).

Ví dụ 24: axit 2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)axetic

0,559g (14,77mmol) natri bohyđrua được bổ sung nhanh vào 2,294g (7,35mmol) dibenzyl điselenua trong 28mL etanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, 2,266g (7mmol) 2,2,2-triclo-1-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)etanol và 1,680g (42,0mmol) natri hydroxit được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 24 giờ. Dung môi được cô và hợp chất thô

được chiết bằng etyl axetat sau khi bổ sung pha nước có độ pH = 5. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfate, sau đó cô để thu được axit 2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)axetic, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 235,294.

Ví dụ 25: axit 2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)axetic

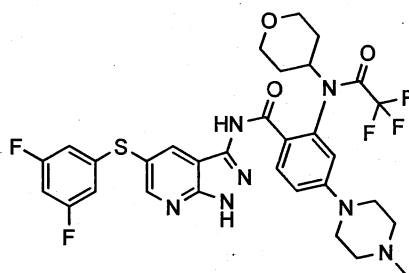
Hợp chất này có thể được điều chế từ các hợp chất trung gian sau đây.

Ví dụ 25a: diethyl 2-(4-fluoro-2-nitrophenyl)malonat

Ví dụ 25b: diethyl 2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)malonat

Ví dụ về phương pháp E1

Ví dụ 26: N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid

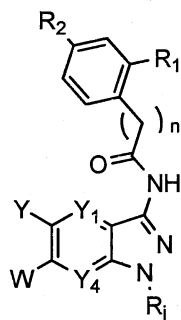


0,95mL (11,21mmol) oxalyl clorua và 2 giọt đimetylformamit khan được bổ sung vào 2,97g (5,61mmol) dung dịch chứa axit 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoic trong 95mL diclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi, chất rắn tạo ra được xử lý trong toluen và dung môi được làm bay hơi. Bước này được lặp lại ba lần cho đến khi thu được chất rắn màu trắng. Axit clorua được hoà tan trong 35mL tetrahydrofuran khan ở -20°C, sau đó dung dịch tạo ra được bổ sung vào dung dịch chứa 1,56g (5,61mmol) 5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin và 3,71mL (21,30mmol) N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin trong 30mL tetrahydrofuran khan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ -20°C, sau đó qua đêm ở nhiệt độ phòng. Chất kết tủa thu được lọc và rửa bằng tetrahydrofuran và nước, sau đó làm khô để thu được 2g (53%) N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid.

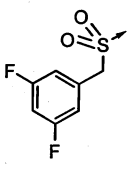
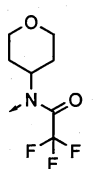
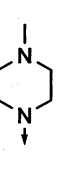
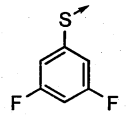
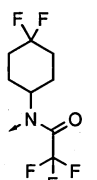
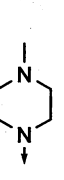
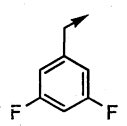
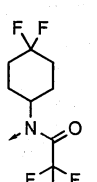
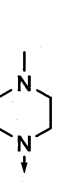
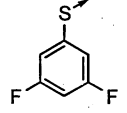
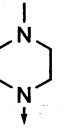
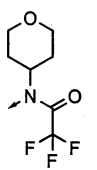
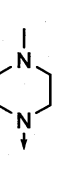
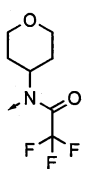
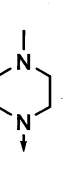
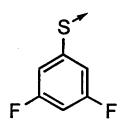
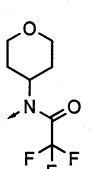
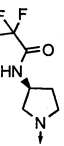
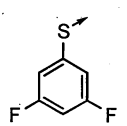
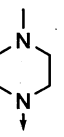
LCMS (EI, m/z): (M+1) 676,20.

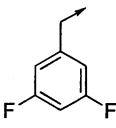
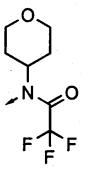
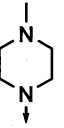
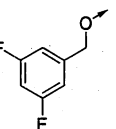
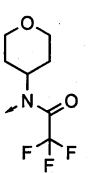
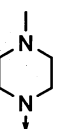
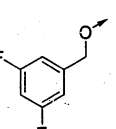
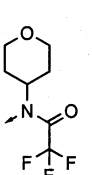
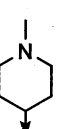
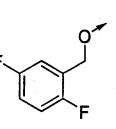
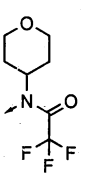
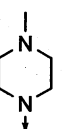
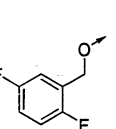
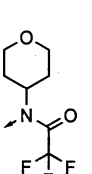
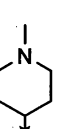
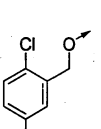
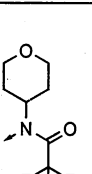
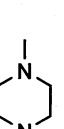
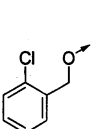
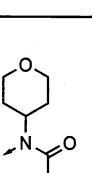
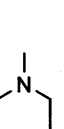
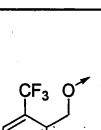
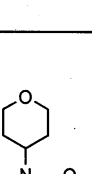
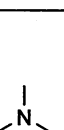
^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,66 (1H, bs, NH), 11,08 (1H, bs, NH), 8,61 (1H, s, CH_{thom}), 8,46 (1H, s, CH_{thom}), 7,83 (1H, d, CH_{thom}), 7,05-7,10 (2H, m, CH_{thom}), 6,83-6,89 (3H, m, CH_{thom}), 4,39-4,44 (1H, m, CH), 3,83-3,85 (1H, m, CH), 3,69-3,72 (1H, m, CH), 3,59-3,62 (1H, m, CH), 3,30-3,32 (4H, m, CH_2), 2,30-2,44 (4H, m, CH_2), 2,27 (3H, s, CH_3), 1,87-1,90 (1H, m, CH), 1,59-1,60 (1H, m, CH), 1,49-1,50 (1H, m, CH), 1,20-1,40 (1H, m, CH).

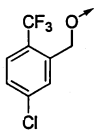
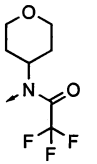
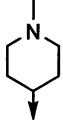
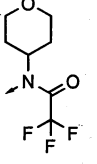
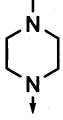
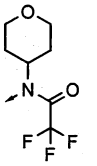
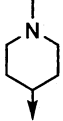
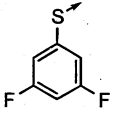
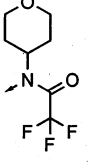
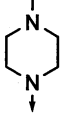
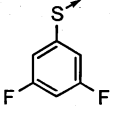
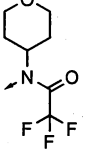
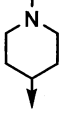
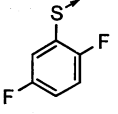
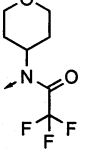
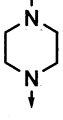
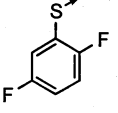
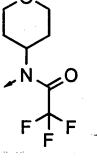
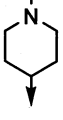
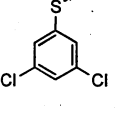
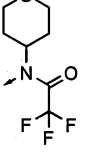
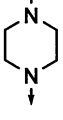
Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

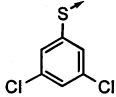
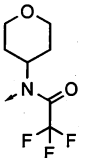
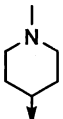
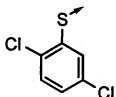
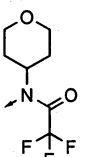
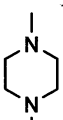
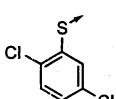
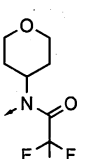
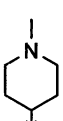
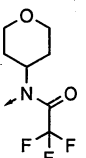
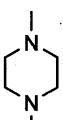
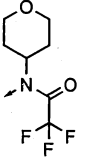
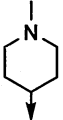
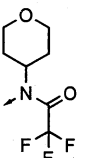
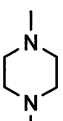
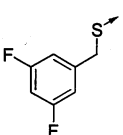
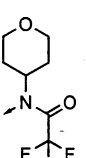
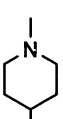
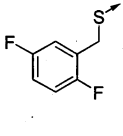
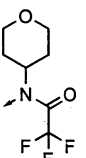
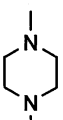


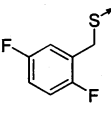
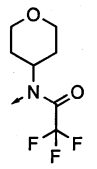
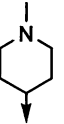
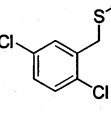
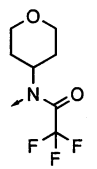
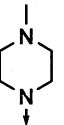
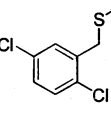
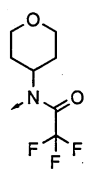
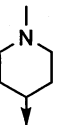
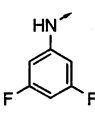
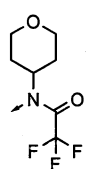
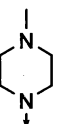
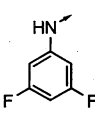
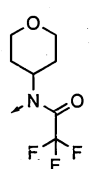
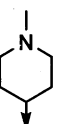
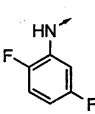
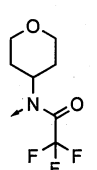
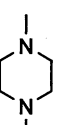
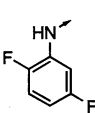
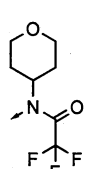
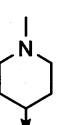
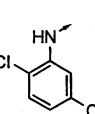
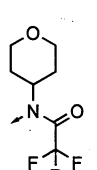
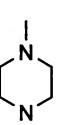
Ví dụ **	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Hợp chất	Hiệu suất	Phổ khối MH ⁺
26-1				0	H	H	CH, N	N-(5-(2-carbamoylphenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-2				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	ND	ND
26-3	I			0	H	H	CH, N	N-(5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-4		H	NO ₂	1	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-2-(4-nitrophenyl)axetamid	ND	442,21

26-5				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-diflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-6				0	H	H	CH, N	2-(N-(4,4-difloxyclohexyl)-2,2,2-trifloaxetamido)-N-(5-(3,5-diflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid	ND	ND
26-7				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	22%	676,2
26-8		H		1	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)axetamid	ND	495,17
26-9	I			0	OM _e	H	CH, N	N-(5-iodo-6-methoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	688,18
26-10	I			0	NH ₂	H	CH, N	N-(6-amino-5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	673,06
26-11				1	H	H	CH, N	(S)-N-(5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)-4-(3-(2,2,2-trifloaxetamido)pyrrolidin-1-yl)benzamid	ND	ND
26-12		H		0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid	46%	481,38

26-13				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	35%	658,1
26-14				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	63%	674,1
26-15				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	673,1
26-16				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	62%	674,2
26-17				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	673,3
26-18				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	ND
26-19				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	ND
26-20				0	H	H	N, CH	N-(5-(5-clo-2-(triflometyl)benzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	55%	740,2

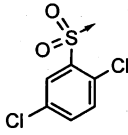
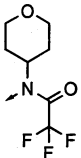
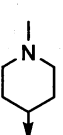
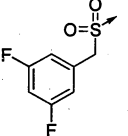
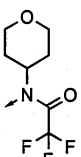
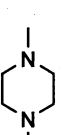
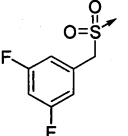
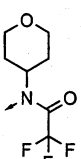
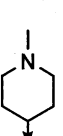
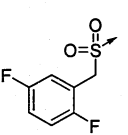
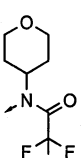
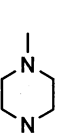
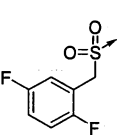
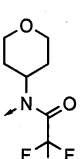
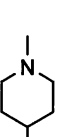
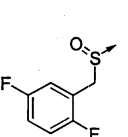
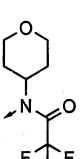
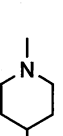
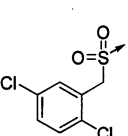
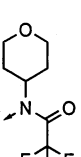
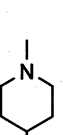
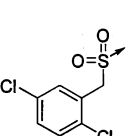
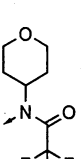
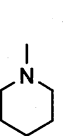
26-21				0	H	H	N, CH	N-(5-(5-(2-chloro-4-(trifluoromethoxy)benzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	739,3
26-22				0	H	H	N, CH	4-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(5-(pyridin-3-ylmethoxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	90%	639,2
26-23				0	H	H	N, CH	4-(1-methylpiperidin-4-yl)-N-(5-(pyridin-3-ylmethoxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	638,2
26-24				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND
26-25				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	50%	ND
26-26				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND
26-27				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND
26-28				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND

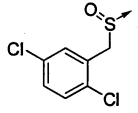
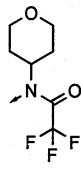
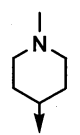
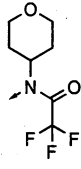
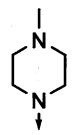
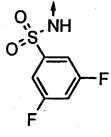
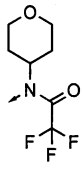
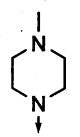
26-29				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-dichlorophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND
26-30				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-dichlorophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND
26-31				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-dichlorophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND
26-32				0	H	H	N, CH	4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)-N-(5-(2-(trifluoromethyl)phenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)benzamid	ND	ND
26-33				0	H	H	N, CH	4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)-N-(5-(2-(trifluoromethyl)phenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)benzamid	ND	ND
26-34				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND
26-35				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	73%	ND
26-36				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)benzamid	ND	ND

26-37				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-38				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-39				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-40				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	79%	659,2
26-41				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	658,2
26-42				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	659,2
26-43				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	658,2
26-44				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	26%	691,2

26-45				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	98%	692,2
26-46				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-47				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-48				0	H	H	N, N	N-(5-((3,5-diflophenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-((3-(dimethylamino)propyl)(methylamino)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-49				0	H	H	N, N	N-(5-((3,5-diflophenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-50				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-((3-(dimethylamino)propyl)(methylamino)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	43%	693,2
26-51				0	H	H	N, N	N-(5-(2,5-diclophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND

26-52				0	H	H	N, CH	4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)-N-(5-(2-(trifluoromethyl)phenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)benzamidit	66%	709,1
26-53				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	28%	708,2
26-54				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	74%	707,2
26-55				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	ND
26-56				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	ND
26-57				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	ND
26-58				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	ND
26-59				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	ND

26-60				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-61				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	94%	ND
26-62				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	99%	ND
26-63				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	60%	ND
26-64				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	36%	ND
26-65				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	ND	ND
26-66				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	52%	ND
26-67				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid	90%	ND

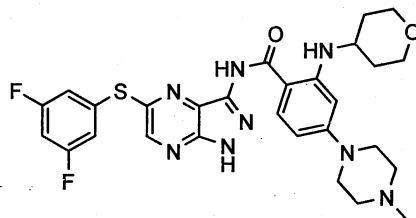
26-68				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclobenzylsulfinyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	50%	ND
26-69	I			0	H	C(P h) ₃	CH, N	N-(5-iodo-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	67%	900,23
26-70				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-diflophenylsulfonamido)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	11%	ND

** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ví dụ: 26-4: 13,64 (1H, sl, NH), 11,26 (1H, sl, NH), 8,68 (1H, d, CH_{thom}), 8,58 (1H, d, CH_{thom}), 8,20 (2H, d, CH_{thom}), 7,64 (2H, d, CH_{thom}), 7,03 (1H, m, CH_{thom}), 6,78 (2H, m, CH_{thom}), 3,95 (2H, m, CH₂). 26-8: 13,59 (1H, sl, NH), 11,05 (1H, sl, NH), 8,68 (1H, d, CH_{thom}), 8,57 (1H, d, CH_{thom}), 7,19 (2H, d, CH_{thom}), 6,99-7,08 (1H, m, CH_{thom}), 6,88 (2H, d, CH_{thom}), 6,75-6,79 (2H, m, CH_{thom}), 3,61 (2H, m, CH₂), 3,07-3,09 (4H, m, CH), 2,41-2,44 (4H, m, CH), 2,20 (3H, s, CH₃). 26-9: 13,17 (1H, sl, NH), 10,90 (1H, sl, NH), 8,55 (1H, s, CH_{thom}), 7,79 (1H, d, CH_{thom}), 7,07 (1H, dd, CH_{thom}), 6,90 (1H, d, CH_{thom}), 4,40-4,50 (1H, m, CH), 3,96 (3H, s, CH₃), 3,82-3,89 (1H, m, CH), 3,74-3,80 (1H, m, CH), 3,34-3,41 (2H, m, CH), 3,28-3,33 (4H, m, 2*CH₂), 2,43-2,47 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,85-1,92 (1H, m, CH), 1,58-1,63 (1H, m, CH), 1,45-1,53 (1H, m, CH), 1,22-1,33 (1H, m, CH). 26-10: 12,48 (1H, sl, NH), 10,72 (1H, sl, NH), 8,30 (1H, s, CH_{thom}), 7,77 (1H, d, CH_{thom}), 7,06 (1H, dd, CH_{thom}), 6,88 (1H, d, CH_{thom}), 6,40 (2H, sl, NH₂), 4,40-4,50 (1H, m, CH), 3,82-3,89 (1H, m, CH), 3,74-3,80 (1H, m, CH), 3,34-3,41 (2H, m, CH), 3,28-3,33 (4H, m, 2*CH₂), 2,43-2,47 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,85-1,92 (1H, m, CH), 1,58-1,65 (1H, m, CH), 1,45-1,55 (1H, m, CH), 1,22-1,34 (1H, m, CH). (ND: không xác định). 26-14: 12,99 (1H, sl, NH), 10,25 (1H, s, NH), 7,96 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,90-7,80 (1H, m, CH_{thom}), 7,23-7,16 (3H, m, CH_{thom}), 7,12-7,08 (1H, m, CH_{thom}), 6,96 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,87 (1H, s, CH_{thom}), 5,31 (2H, s), 4,49-4,42 (1H, m), 3,86-3,75 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,37 (1H, m), 3,35 (4H, s), 2,42 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,90-1,75 (2H, m), 1,53-1,49 (1H, m), 1,31-1,25

(1H, m). 26-16: 13,00 (1H, s, NH), 10,27 (1H, s, NH), 7,95 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,89-7,84 (1H, m, CH_{thom}), 7,50-7,40 (1H, m, CH_{thom}), 7,35-7,20 (2H, m, CH_{thom}), 7,12-7,09 (1H, m, CH_{thom}), 6,94 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,87 (1H, s, CH_{thom}), 5,30 (2H, s), 4,52-4,43 (1H, m), 3,85-3,75 (2H, m), 3,46-3,43 (1H, m), 3,36 (5H, s), 2,45 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,92-1,82 (2H, m), 1,60-1,52 (1H, m), 1,33-1,26 (1H, m). 26-20: 13,01 (1H, s, NH), 10,22 (1H, s, NH), 7,97 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,90-7,78 (3H, m, CH_{thom}), 7,68-7,64 (1H, m, CH_{thom}), 7,12-7,08 (1H, m, CH_{thom}), 6,97 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,85 (1H, s, CH_{thom}), 5,43 (2H, s), 4,45-4,40 (1H, m), 3,86-3,70 (2H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 3,30-3,28 (5H, m), 2,46 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,90 (1H, d, J=11,2Hz), 1,77 (1H, d, J=11,2Hz), 1,58-1,50 (1H, m), 1,30-1,20 (1H, m).

Trong một số trường hợp, hợp chất chính của phản ứng này tương ứng với hợp chất được thể hai lần chứa nhóm chức bổ sung của vòng pyrazol. Khi đó, hợp chất này được phân tách và biến đổi thành hợp chất được thể một lần bằng cách xử lý với bazơ như mô tả dưới đây.

Ví dụ 27: N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1-H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit



Ví dụ 27a: N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit

1,51mL (17,90mmol) oxalyl clorua và 2 giọt dimetylformamit khan được bổ sung vào 4,74g (8,95mmol) dung dịch chứa axit 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoic trong 60mL điclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi, chất rắn tạo ra được xử lý trong toluen và dung môi được làm bay hơi; bước này được lặp lại ba lần cho đến khi thu được chất rắn màu trắng.

Axit clorua được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 0°C vào 1g (3,58mmol) 5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin được hoà tan trong 15mL pyridin.

Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (chất rửa giải 90:10 điclotetan/metanol, sau đó 90:9:1, sau đó 90:5:5 điclotetan/metanol/amonit) để thu được N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 1074,64.

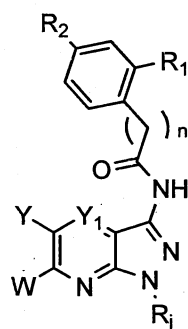
Ví dụ 27: N-(5-(3, 5-điflophenylthio)-1-H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid.

0,27mL (1,95mmol) trietylamin được bổ sung vào 0,21g (0,19mmol) dung dịch chứa N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid trong 5mL metanol. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 4 giờ, sau đó qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi làm bay hơi dung môi, hợp chất thu được được chiết vài lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô bằng magie sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (95:4:1 điclotetan/metanol/amonit làm chất rửa giải) để thu được 0,065g (57%) N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1-H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M-1) 579,21.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,95 (1H, bs, NH), 10,25 (1H, bs, NH), 8,62 (1H, s, CH_{thom}), 8,27 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{thom}), 7,17-7,27 (3H, m, CH_{thom}), 6,27 (1H, d, CH_{thom}), 6,12 (1H, d, CH_{thom}), 3,79-3,82 (2H, m, CH), 3,67 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,26-3,29 (4H, m, CH), 2,42-2,44 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,90-1,93 (2H, m, CH), 1,31-1,36 (2H, m, CH).

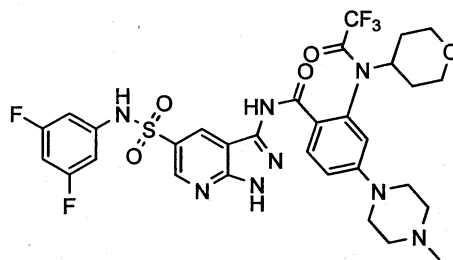
Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.



Ví dụ**	Y	R ₁	R ₂	Y ₁	n	W	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Khối phổ
27-1				CH	0	H	H	N-(5-(3,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	18,6%	(M+H) 612,13
27-2				N	0	H	H	N-(5-(3,5-điflophenylsulfinyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	(M+Na) 619,6
27-3				N	0	H	H	N-(5-(3,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	(M+H) 613,5
27-4	H			CH	0		H	N-(6-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	24%	(M+H) 562,00
27-5	H			CH	0		H	N-(6-(3,5-điflobenzylamino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	(M-H) 275,1

Phản ứng được thực hiện trong pyridin có thể làm biến đổi phân bố đồng phân hình học của hợp chất. Ví dụ sau đây mô tả một phản ứng thuộc loại này.

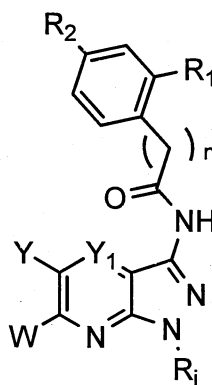
Ví dụ 27-bis: N-(5-(N-(3,5-điflophenyl)sulfamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit

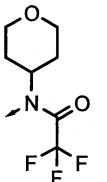
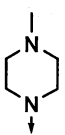
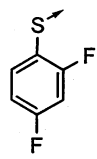
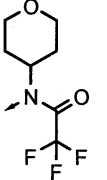
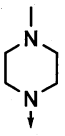
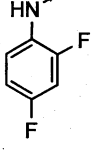
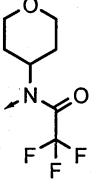
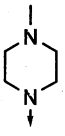
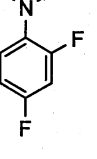


0,224mL (2,63mmol) oxalyl clorua và 2 giọt đimetylformamit khan được bổ sung vào 0,697g (1,316mmol) dung dịch chứa axit 4-(4-metylpipezazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzoic trong 20mL điclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi, chất rắn tạo ra được hòa tan lại trong toluen và dung môi được làm bay hơi. Bước này được lặp lại ba lần cho đến khi thu được chất rắn màu trắng.

Axit clorua được hoà tan trong 5mL pyridin khan, sau đó dung dịch tạo ra được bổ sung vào dung dịch chứa 0,214g (0,658mmol) 3-amino-N-(3,5-điflophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-sulfonamit trong 5mL pyridin ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 0°C, sau đó để qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pyridin được làm bay hơi và hợp chất thô thu được được hòa tan lại trong toluen, sau đó làm khô được cô. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô và hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong phản ứng khử bảo vệ mà không cần tinh chế hoặc xác định đặc tính.

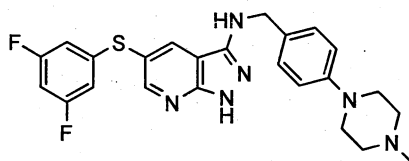
Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.



Ví dụ**	Y	R ₁	R ₂	Y ₁	n	W	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Khối phổ
27bis-1	H			CH	0		H	N-(6-(2,4-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	676,18 (M+H)
27bis-2	H			CH	0		H	N-(6-(2,4-điflophenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	28%	657,13 (M-H)
27bis-3	H			CH	0		H	N-(6-((2,4-điflophenyl)(metyl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamidit	ND	671,05 (M-H)

Ví dụ về phương pháp E2

Ví dụ 28: 5-(3,5-điflophenylthio)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

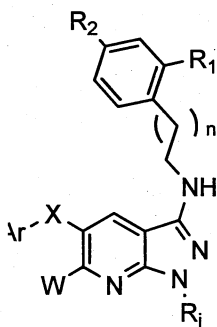


41,5μl axit trifloaxetic (0,539mmol) và 129mg (0,611mmol) natri triaxetoxyborohyđrua được chia thành các phần nhỏ được bổ sung vào dung dịch chứa 100mg (0,35mmol) 5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin và 81mg (0,395mmol) 4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzaldehyt trong 20mL hỗn hợp chứa điclometan và tetrahydrofuran theo tỷ lệ 1:1. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Một phần chứa thêm 125μL axit trifloaxetic và 388mg natri triaxetoxyborohyđrua được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm trong 24 giờ. Tiếp theo, dung môi được cô và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, sau đó cô để thu được dầu màu vàng. Nghiền dầu này trong metanol làm tách ra 135mg chất rắn màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 467,57.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,43 (1H, bs, NH), 8,49 (1H, d, CH_{thom}), 8,47 (1H, d, CH_{thom}), 7,25 (2H, d, CH_{thom}), 7,03-7,08 (1H, m, CH_{thom}), 6,89 (2H, d, CH_{thom}), 6,76-6,77 (3H, m, NH và CH_{thom}), 4,34 (2H, d, CH), 3,08 (4H, m, CH), 2,44 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH_3).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

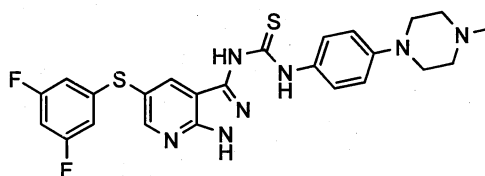


Ví dụ**	ArX	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Khối phổ MH ⁺
28-1		NO ₂		0	H	H	5-(3,5-điflophenylthio)-N-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	91%	512,16

** ^1H NMR, DMSO- d_6 , Ví dụ: 28-1: 12,43 (1H, bs, NH), 8,49 (1H, d, CH_{thom}), 8,47 (1H, d, CH_{thom}), 7,51 (1H, d, CH_{thom}), 7,45 (1H, m, CH_{thom}), 7,27 (1H, m, CH_{thom}), 7,03-7,08 (1H, m, CH_{thom}), 7,00 (1H, t, NH), 6,77-6,80 (2H, m, CH_{thom}), 4,63 (2H, d, CH), 3,19-3,21 (4H, m, CH), 2,42-2,45 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH_3).

Ví dụ về phương pháp E3

Ví dụ 29: 1-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-3-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thiourea



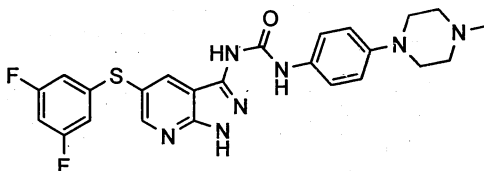
0,507g (2,17mmol) 1-(4-isothioxyanatophenyl)-4-metylpipezazin được bổ sung ở nhiệt độ 25°C vào 0,540g (2,17mmol) 3,5-điflophenylthio-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin được hoà tan trong 12ml đimetylaxetamid khan. Hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ ở 85°C. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng cách bổ sung 20mL nước, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Hợp chất thu được

được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silic oxit (điclometan/metanol theo tỷ lệ 15:1 làm chất rửa giải) để thu được 0,156g (hiệu suất=15%) 1-(1-tert-butyl-5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-3-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thioure dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 512,08.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,69 (1H, bs, NH), 11,50 (1H, bs, NH), 11,19 (1H, bs, NH), 8,96 (1H, d, CH_{thom}), 8,66 (1H, d, CH_{thom}), 7,41 (2H, d, CH_{thom}), 7,10 (1H, ddd, CH_{thom}), 6,95 (2H, d, CH_{thom}), 6,89 (2H, bd, CH_{thom}), 3,13-3,16 (4H, m, CH), 2,45-2,47 (4H, m, CH), 2,23 (3H, s, CH).

Ví dụ 29-bis: 1-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-3-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)ure



0,048g (1,19mmol) natri hydrua được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào 0,200g (0,598mmol) 1-tert-butyl-5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin được hoà tan trong 10mL đimetylaxetamid khan. Phản ứng được khuấy trong 10 phút. Tiếp theo, 0,130g (0,598mmol) 1-(4-isoxyanatophenyl)-4-metylpiperazin được bổ sung ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng cách bổ sung từng giọt 20mL nước ở nhiệt độ 0°C , sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silic oxit để thu được 0,150g (hiệu suất=45%) 1-(1-tert-butyl-5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-3-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)urea dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 552,21.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,92 (1H, bs, NH), 8,58 (1H, bs, NH), 8,51 (1H, bs, CH_{thom}), 8,30 (1H, bs, CH_{thom}), 7,31 (2H, d, CH_{thom}), 7,05 (1H, m, CH_{thom}), 6,83-6,85 (2H, m, CH_{thom}), 3,03-3,08 (4H, m, CH), 2,45-2,48 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH), 1,76 (9H, s, CH).

Dung dịch chứa 0,150g (0,272mmol) 1-(1-tert-butyl-5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-3-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)ure được hoà tan trong 20mL TFA (axit trifloaxetic) được hồi lưu trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi và hợp chất thô thu được được pha loãng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà và chiết bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Chất rắn thu được được nghiền trong metanol, lọc và làm khô để thu được 110mg (82%) 1-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-3-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)ure dưới dạng chất rắn màu be.

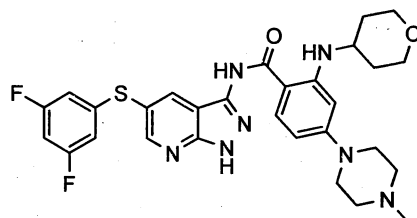
LCMS (EI, m/z): (M+1): 496,06.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,85 (1H, bs, NH), 9,57 (1H, bs, NH), 8,57 (1H, bs, CH_{thom}), 8,30 (1H, bs, CH_{thom}), 7,39 (2H, d, CH_{thom}), 6,99 (1H, m, CH_{thom}), 6,89 (2H, d, CH_{thom}), 6,70 (2H, bd, CH_{thom}), 3,03-3,08 (4H, m, CH), 2,45-2,48 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH).

Ví dụ về phương pháp F

Ví dụ về phương pháp F1: khử bảo vệ

Ví dụ 30: N-(5-(3, 5-điflophenylthio)-1-H-pyrazolo[3, 4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid



9,08mL (65,1mmol) trietylamin được bổ sung vào 2g (2,96mmol) dung dịch chứa N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)benzamid trong 65mL metanol. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ, sau đó qua đêm ở nhiệt độ phòng. Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng pentan, rửa bằng nước, sau đó rửa bằng diethyl ete, sau đó làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,73g (43%) (N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1-H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid dưới dạng chất rắn màu trắng.

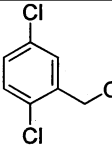
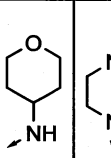
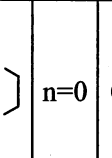
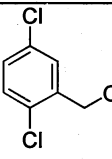
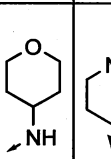
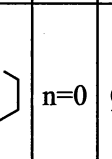
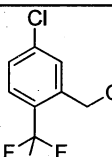
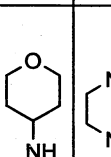
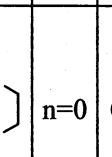
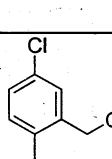
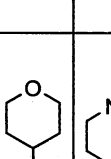
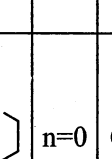
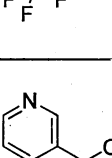
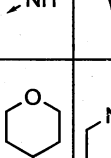
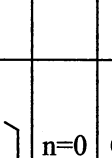
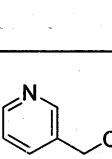
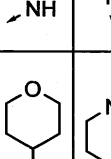
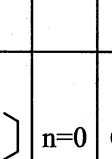
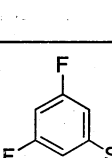
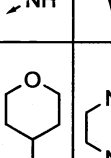
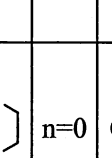
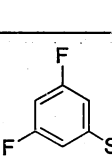
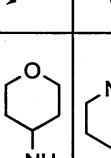
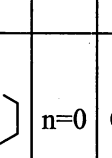
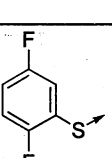
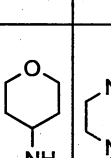
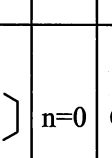
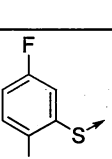
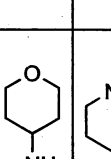
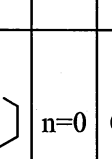
LCMS (EI, m/z): (M+1) 580,23.

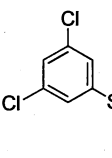
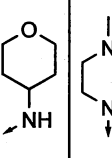
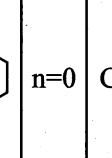
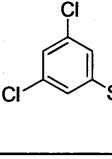
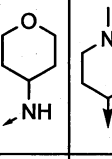
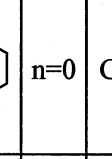
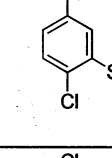
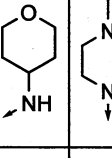
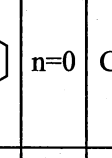
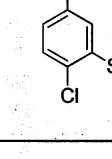
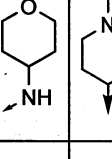
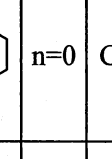
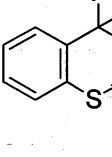
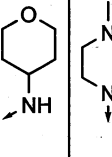
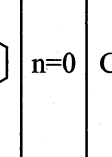
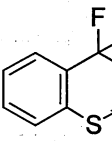
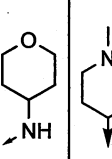
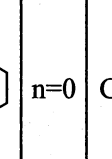
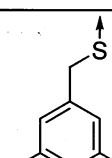
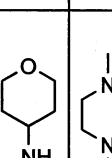
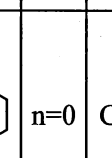
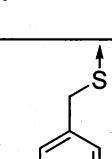
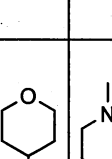
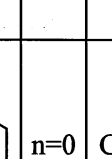
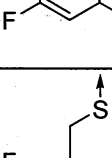
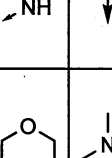
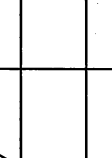
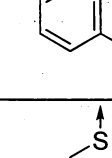
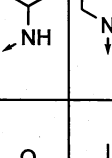
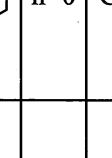
^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,59 (1H, bs, NH), 10,56 (1H, bs, NH), 8,61 (1H, s, CH_{thom}), 8,50 (1H, s, CH_{thom}), 8,17 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{thom}), 7,07 (1H, m, CH_{thom}), 6,86 (2H, m, CH_{thom}), 6,23 (1H, d, CH_{thom}), 6,13 (1H, d, CH_{thom}), 3,79-3,82 (2H, dt, CH), 3,60 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,21-3,33 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH_3), 1,91-1,94 (2H, m, CH), 1,35-1,38 (2H, m, CH).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

Ví dụ **	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Hợp chất	Hiệu suất	Khối phổ
30-1				n=0	CO	$\text{CH}_2\text{CXAr}, \text{CH}_2\text{N}$	H	N-(5-(2-carbamoylphenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	ND
30-2	I			n=0	CO	$\text{CH}_2\text{CXAr}, \text{CH}_2\text{N}$	H	N-(5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	ND
30-3				n=0	CO	$\text{CH}_2\text{CXAr}, \text{CH}_2\text{N}$	H	N-(5-(3,5-diflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	(M+1) 626,14
30-4				n=0	CO	$\text{CH}_2\text{CXAr}, \text{CH}_2\text{N}$	H	2-(4,4-difloxylohexylamino)-N-(5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamidit	ND	ND
30-5				n=0	CO	$\text{CH}_2\text{CXAr}, \text{CO Me}, \text{N}$	H	N-(5-(3,5-diflophenylthio)-6-methoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	610,20
30-6	I			n=0	CO	$\text{CH}_2\text{CXAr}, \text{CO Me}, \text{N}$	H	N-(5-iodo-6-methoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	592,12
30-7	I			n=0	CO	$\text{CH}_2\text{CXAr}, \text{CNH}_2, \text{N}$	H	N-(6-amino-5-iodo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamidit	ND	(M-1) 574,87

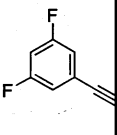
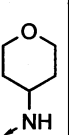
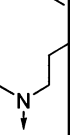
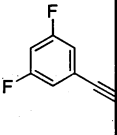
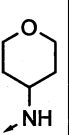
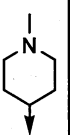
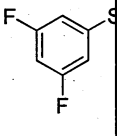
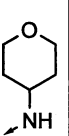
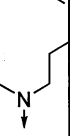
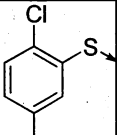
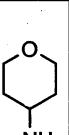
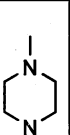
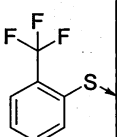
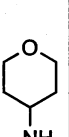
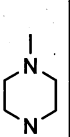
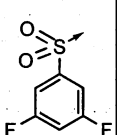
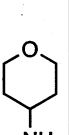
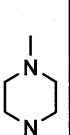
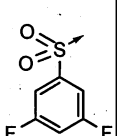
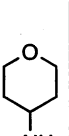
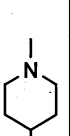
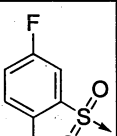
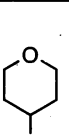
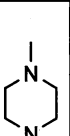
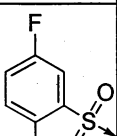
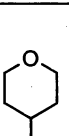
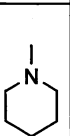
30-8				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(N-(3,5- diflophenyl)sulfamoyl)-1H- pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamidit	30% (2 bước)	(M+1) 627,20
30-9				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-diflobenzyl)-1H- pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamidit	20%	(M+1) 562,42
30-10				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-diflobenzylthio)- 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3- yl)-4-(4-methylpiperazin-1- yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylamino)benzamidit	20,6 %	(M+1) 594,11
30-11				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-diflophenylthio)- 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3- yl)-4-(1-methylpiperidin-4- yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylamino)benzamidit	59,4 % (2 bước)	(M+1) 579,11
30-12				n=0	CO	CH, CXAr, CCH 3,N	H	N-(5-(3,5-diflophenylthio)-6- methyl-1H-pyrazolo[3,4- b]pyridin-3-yl)-4-(4- methylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamidit	45%	(M+1) 579,11
30-13				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diflobenzyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamidit	70%	562,27
30-14				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diflobenzyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3- yl)-4-(4-methylpiperazin-1- yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylamino)benzamidit	55%	578,27
30-15				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diflobenzyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3- yl)-4-(1-methylpiperidin-4- yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylamino)benzamidit	49% 2 bước	577,27
30-16				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diflobenzyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3- yl)-4-(4-methylpiperazin-1- yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylamino)benzamidit	61%	578,27
30-17				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diflobenzyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3- yl)-4-(1-methylpiperidin-4- yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylamino)benzamidit	54% 2 bước	577,27

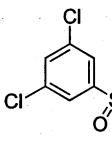
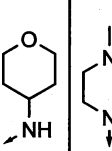
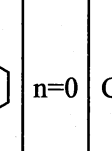
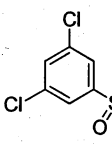
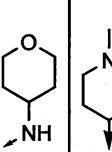
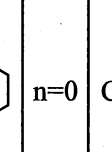
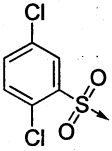
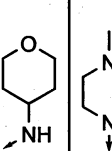
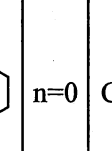
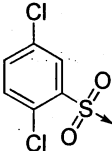
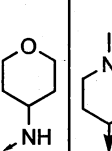
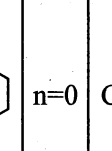
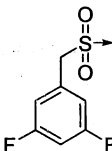
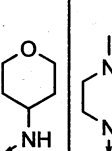
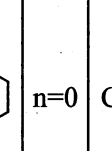
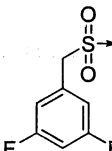
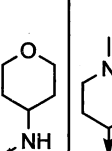
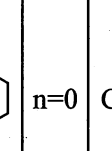
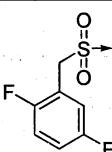
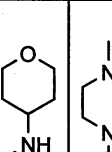
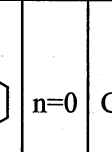
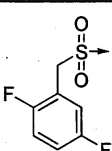
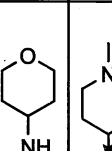
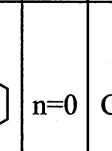
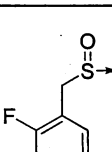
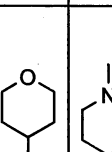
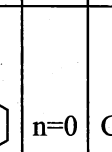
30-18				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điclobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	10% 2 bước	610,01
30-19				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điclobenzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	40% 2 bước	609,03
30-20				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(5-clo-2-(triflometyl)benzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	64%	644,24
30-21				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(5-clo-2-(triflometyl)benzyloxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	39% 2 bước	643,24
30-22				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-(5-(pyridin-3-ylmetoxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	30%	543,28
30-23				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(1-metylpiperidin-4-yl)-N-(5-(pyridin-3-ylmetoxy)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	67% 2 bước	542,29
30-24				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	65% 2 bước	580,23
30-25				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	56% 2 bước	579,23
30-26				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	27% 2 bước	580,23
30-27				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	54% 2 bước	579,23

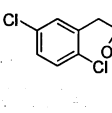
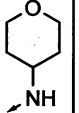
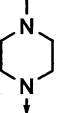
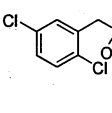
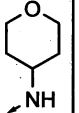
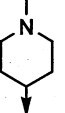
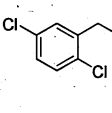
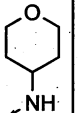
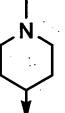
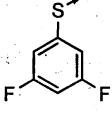
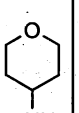
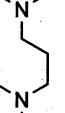
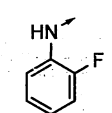
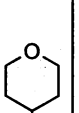
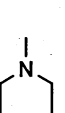
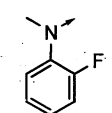
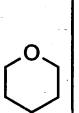
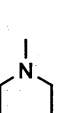
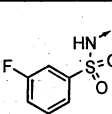
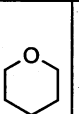
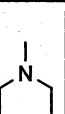
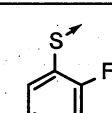
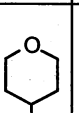
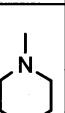
30-28				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-dichlorophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	31% 2 bước	612,17
30-29				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-dichlorophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	43% 2 bước	611,17
30-30				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-dichlorophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	31% 2 bước	612,20
30-31				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-dichlorophenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	57% 2 bước	611,18
30-32				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-N-(5-(2-(trifluoromethyl)phenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)benzamid	38% 2 bước	612,24
30-33				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-N-(5-(2-(trifluoromethyl)phenylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)benzamid	57% 2 bước	611,24
30-34				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	21% 2 bước	594,25
30-35				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	91%	593,25
30-36				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid 2,2,2-trifloaxetat	86% 2 bước	594,25
30-37				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diflobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	55% 2 bước	593,25

30-38				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điclobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	24% 2 bước	626,19
30-39				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điclobenzylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	50% 2 bước	625,19
30-40				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-điflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	70%	563,27
30-41				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-điflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	27% 2 bước	562,27
30-42				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	37% 2 bước	563,27
30-43				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điflophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	41% 2 bước	562,27
30-44				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điclophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	74%	595,21
30-45				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điclophenylamino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	33%	594,21
30-46				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	12% 2 bước	563,07
30-47				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-điflobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	15% 2 bước	562,04

6,91 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,27 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,15 (1H, s, CH_{thom}), 5,35 (2H, s), 3,83-3,77 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (4H, s), 2,59 (4H, s), 2,34 (3H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,40-1,28 (2H, m). 30-23: 13,03 (1H, s, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,70 (1H, s, CH_{thom}), 8,52 (1H, dd, CH_{thom}, J=4,8Hz), 8,06 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,96 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,94-7,88 (2H, m, CH_{thom}), 7,37-7,34 (1H, m, CH_{thom}), 6,93 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 6,69 (1H, s, CH_{thom}), 6,52 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 5,36 (2H, s, CH_{thom}), 3,83-3,79 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,25-3,15 (2H, m), 2,65-2,55 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,00-1,85 (6H, m), 1,41-1,28 (2H, m). 30-24: 13,21 (1H, s, NH), 10,00 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,00 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,33 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,26-7,16 (3H, m, CH_{thom}), 6,24 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH_{thom}), 4,06-3,99 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,47 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,47 (4H, s), 2,25 (3H, s), 1,94-1,88 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-25: 13,26 (1H, s, NH), 10,28 (1H, s, NH), 8,02 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,97 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,83 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 7,34 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,27-7,17 (3H, m, CH_{thom}), 6,68 (1H, s, CH_{thom}), 6,51 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,71-3,65 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,48-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,98-1,88 (4H, m), 1,74-1,66 (4H, m), 1,36-1,27 (2H, m). 30-26: 13,12 (1H, s, NH), 9,95 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,93 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,73 (1H, t, CH_{thom}), 7,52-7,40 (2H, m, CH_{thom}), 7,12 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,77 (2H, m), 3,69 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,27 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,37-1,27 (2H, m). 30-27: 13,17 (1H, s, NH), 10,21 (1H, s, NH), 7,99-7,92 (2H, m, CH_{thom} et NH), 7,81 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,77-7,70 (1H, m, CH_{thom}), 7,51-7,40 (2H, m, CH_{thom}), 7,13 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,69 (1H, s, CH_{thom}), 6,51 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4 Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,96-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,38-1,28 (2H, m). 30-28: 13,31 (1H, sl, NH), 9,95 (1H, sl, NH), 8,31 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,99 (1H, d, CH_{thom}, J=7,6Hz), 7,78 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,58-7,49 (3H, m, CH_{thom}), 7,31 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,24 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,10 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,76 (2H, m), 3,70-3,60 (1H, m), 3,45 (2H, t), 3,21 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,94-1,86 (2H, m), 1,38-1,28 (2H, m). 30-29: 13,26 (1H, s, NH), 10,25 (1H, s, NH), 8,01 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,94 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,82 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,59-7,54

								ylamino)benzamid		
30-48				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-((3,5-diflophenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-((3-(đimetylamin)propyl)(metyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	12% 2 bước	589,24
30-49				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-((3,5-diflophenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(1-metyl piperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	16% 2 bước	572,07
30-50				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-((3-(đimetylamin)propyl)(metyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	27%	597,26
30-51				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(2,5-điclophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	23% 2 bước	613,16
30-52				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	4-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-N-(5-(2-(triflometyl)phenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)benzamid	64%	613,23
30-53				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	64%	612,22
30-54				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metyl piperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	48%	611,22
30-55				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	50% 2 bước	612,22
30-56				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-4-(1-metyl piperidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	28% 2 bước	611,22

30-57				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5- điclophenylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	29% 2 bước	644,16
30-58				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5- điclophenylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	28% 2 bước	643,17
30-59				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5- điclophenylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	21% 2 bước	644,16
30-60				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5- điclophenylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	36% 2 bước	643,17
30-61				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5- điflobenzylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	66%	626,24
30-62				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5- điflobenzylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	67%	625,24
30-63				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5- điflobenzylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	74%	626,24
30-64				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5- điflobenzylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	58%	625,24
30-65				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5- điflobenzylsulfinyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid 2,2,2- trifloaxetat	31% 2 bước	629,24

30-66				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5- điclobenzylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	55%	658,18
30-67				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5- điclobenzylsulfonyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	57%	657,18
30-68				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5- điclobenzylsulfinyl)-1H- pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)- 4-(1-metylpiperidin-4-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	20%	641,19
30-69				n=0	CO	CH, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-điflophenylthio)- 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3- yl)-4-((3- (đimetylamino)propyl)- (metyl)amino)-2-(tetrahydro- 2H-pyran-4- ylamino)benzamid	57%	596,26
30-70				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4- điflophenylamino)-1H- pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	33%	561,19 (M-1)
30-71				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-((2,4-điflophenyl)- (metyl)amino)-1H- pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	ND	577,26 (M+1)
30-72				n=0	CO	CH, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5- điflophenylsulfonamido)-1H- pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)- 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2- (tetrahydro-2H-pyran-4- ylamino)benzamid	74%	627,19 (M+1)
30-73				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4-điflophenylthio)- 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3- yl)-4-(4-metylpiperazin-1- yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylamino)benzamid	42 % (2 bước	(M+1) 580,23

** ^1H NMR, DMSO- d_6 , Ví dụ: 30-3: 13,86 (1H, bs, NH), 10,70 (1H, bs, NH), 8,67 (2H, bs, CH_{thom}), 8,10 (1H, d, NH), 7,77 (1H, d, CH_{thom}), 7,22 (1H, m, CH_{thom}), 6,95 (2H, d, CH_{thom}), 6,26 (1H, d, CH_{thom}), 6,16 (1H, bs, CH_{thom}), 4,85 (2H, bs, CH), 3,82-3,86 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,47-3,53 (2H, m, CH), 3,28-3,32 (4H, m, CH), 2,42-

2,46 (4H, m, CH), 2,20 (3H, s, CH₃), 1,94-1,98 (2H, m, CH), 1,34-1,41 (2H, m, CH).; 30-5: 13,25 (1H, bs, NH), 10,48 (1H, bs, NH), 8,42 (1H, s, CH_{thom}), 8,11 (1H, d, NH), 7,76 (1H, d, CH_{thom}), 7,00-7,10 (1H, m, CH_{thom}), 6,79-6,87 (2H, m, CH_{thom}), 6,23 (1H, dd, CH_{thom}), 6,12 (1H, d, CH_{thom}), 3,94 (3H, s, CH₃), 3,75-3,83 (2H, m, CH), 3,63-3,71 (1H, m, CH), 3,42-3,52 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,88-1,97 (2H, m, CH), 1,32-1,42 (2H, m, CH). 30-6: 13,10 (1H, bs, NH), 10,38 (1H, bs, NH), 8,56 (1H, s, CH_{thom}), 8,12 (1H, d, NH), 7,75 (1H, d, CH_{thom}), 6,23 (1H, dd, CH_{thom}), 6,14 (1H, d, CH_{thom}), 3,97 (3H, s, CH₃), 3,80-3,86 (2H, m, CH), 3,62-3,74 (1H, m, CH), 3,40-3,55 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,90-1,99 (2H, m, CH), 1,32-1,45 (2H, m, CH). 30-7: 12,43 (1H, bs, NH), 10,22 (1H, bs, NH), 8,32 (1H, s, CH_{thom}), 8,13 (1H, d, NH), 7,73 (1H, d, CH_{thom}), 6,37 (2H, bs, NH₂), 6,22 (1H, dd, CH_{thom}), 6,13 (1H, d, CH_{thom}), 3,78-3,86 (2H, m, CH), 3,65-3,74 (1H, m, CH), 3,44-3,54 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,90-1,99 (2H, m, CH), 1,32-1,45 (2H, m, CH). 30-8: 13,79 (1H, bs, NH), 10,91 (1H, bs, NH), 10,69 (1H, bs, NH), 8,83 (1H, s, CH_{thom}), 8,76 (1H, s, CH_{thom}), 8,18 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{thom}), 6,82-6,75 (3H, m, CH_{thom}), 6,26 (1H, d, CH_{thom}), 6,15 (1H, d, CH_{thom}), 3,87-3,82 (2H, dt, CH), 3,72 (1H, m, CH), 3,54-3,47 (2H, m, CH), 3,32-3,29 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,28 (3H, s, CH₃), 1,97-1,95 (2H, m, CH), 1,43-1,36 (2H, m, CH). 30-13: 12,99 (1H, s, NH), 9,92 (1H, s, NH), 8,38 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,92 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,84 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,32 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,07-7,00 (3H, m, CH_{thom}), 6,26 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 4,21 (2H, s), 3,82-3,76 (2H, m), 3,69-3,63 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,46 (4H, s), 2,25 (3H, s), 2,00-1,90 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-14: 12,96 (1H, sl, NH), 9,84 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,96 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,81 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,25 (1H, s, CH_{thom}), 7,23 (1H, s, CH_{thom}), 7,17 (1H, t, CH_{thom}), 6,96 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 6,25 (1H, d, CH_{thom}, J=7,6Hz), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 5,35 (2H, s), 3,82-3,77 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,50 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,93-1,88 (2H, m), 1,35-1,25 (2H, m). 30-15: 13,01 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, sl, NH), 7,99 (1H, sl, NH), 7,97 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,84 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,25-7,14 (3H, m, CH_{thom}), 6,97 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, sl, CH_{thom}), 6,51 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 5,35 (2H, s, CH_{thom}), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,19 (3H,

s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,34-1,28 (2H, m). 30-16: 12,95 (1H, sl, NH), 9,85 (1H, s, NH), 8,33 (1H, d, NH, $J=7,6\text{Hz}$), 7,95 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,48 (1H, q, CH_{thom}), 7,31-7,20 (2H, m, CH_{thom}), 6,93 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,25 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 5,35 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,68 (1H, sl), 3,47 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,94-1,88 (2H, m), 1,36-1,27 (2H, m). 30-17: 13,06 (1H, sl, NH), 10,12 (1H, sl, NH), 7,93 (1H, sl, NH), 7,86 (2H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,51-7,44 (1H, m, CH_{thom}), 7,30-7,20 (2H, m, CH_{thom}), 6,90 (1H, sl, CH_{thom}), 6,64 (1H, sl, CH_{thom}), 6,49 (1H, sl, CH_{thom}), 5,37 (2H, s, CH_{thom}), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,86 (2H, d, $J=10,4\text{Hz}$), 2,44-2,38 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m). 30-18: 12,94 (1H, sl, NH), 9,81 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,7\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, CH_{thom} , $J=9\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, CH_{thom} , $J=9\text{Hz}$), 7,71 (1H, d, NH), 7,51 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,6\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,6\text{Hz}$), 6,97 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,6\text{Hz}$), 6,24 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,9\text{Hz}$), 6,13 (1H, s, CH_{thom}), 5,39 (2H, s), 3,82-3,74 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,28-3,22 (4H, m), 2,46-2,40 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-19: 13,01 (1H, sl, NH), 10,09 (1H, s, NH), 7,97 (2H, d, CH_{thom} , $J=9\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,2\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, NH), 7,50 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,4\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,6\text{Hz}$), 6,98 (1H, d, CH_{thom} , $J=9\text{Hz}$), 6,67 (1H, s, CH_{thom}), 6,51 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,2\text{Hz}$), 5,38 (2H, s), 3,84-3,75 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,86 (2H, d), 2,43 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99-1,88 (4H, m), 1,74-1,64 (4H, m), 1,38-1,26 (2H, m). 30-20: 12,97 (1H, sl, NH), 9,82 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, $J=8,0\text{Hz}$), 7,97 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,87 (1H, s, CH_{thom}), 7,80-7,76 (2H, m, CH_{thom}), 7,64 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 6,96 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 6,24 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 6,13 (1H, s, CH_{thom}), 5,47 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,66 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,93-1,88 (2H, m), 1,35-1,25 (2H, m). 30-21: 13,03 (1H, s, NH), 10,08 (1H, s, NH), 8,00-7,95 (2H, m, CH_{thom}), 7,87-7,75 (3H, m, CH_{thom}), 7,63 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 6,97 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 6,67 (1H, s, CH_{thom}), 6,51 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 5,47 (2H, s, CH_{thom}), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, $J=10,4\text{Hz}$), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,74-1,65 (4H, m), 1,36-1,25 (2H, m). 30-22: 12,93 (1H, s, NH), 9,86 (1H, s, NH), 8,70 (1H, s, CH_{thom}), 8,51 (1H, dd, CH_{thom} , $J=5,2\text{Hz}$), 8,38 (1H, d, NH, $J=8,0\text{Hz}$), 7,96-7,90 (2H, m, CH_{thom}), 7,84 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,73-7,33 (1H, m, CH_{thom}),

(3H, m, CH_{thom}), 7,32 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CH_{thom}), 6,54 (1H, d, CH_{thom}, J=7,6Hz), 3,84-3,78 (2H, m), 3,71-3,62 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,41 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,96-1,90 (4H, m), 1,74-1,68 (4H, m), 1,34-1,27 (2H, m). 30-30: 13,23 (1H, s, NH), 9,98 (1H, s, NH), 8,29 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,01 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,62 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,52 (1H, s, CH_{thom}), 7,44 (1H, d, CH_{thom}, J=7,6Hz), 7,24 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 6,25 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 6,12 (1H, s, CH_{thom}), 3,82-3,75 (2H, m), 3,73-3,67 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m). 30-31: 13,28 (1H, s, NH), 10,25 (1H, s, NH), 8,02 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,95 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,81 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,56 (1H, s, CH_{thom}), 7,43 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,25 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,68 (1H, s, CH_{thom}), 6,51 (1H, d, CH_{thom}, J=7,2 Hz), 3,84-3,78 (2H, m), 3,69-3,61 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,41 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,76-1,69 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m). 30-32: 13,16 (1H, s, NH), 9,95 (1H, s, NH), 8,33 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,93 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,89 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,79 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,70-7,63 (2H, m, CH_{thom}), 7,60 (1H, t, CH_{thom}), 6,97 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,90 (2H, m), 1,38-1,28 (2H, m). 30-33: 13,21 (1H, s, NH), 10,22 (1H, s, NH), 7,99 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,94 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,89 (1H, d, CH_{thom}, J=7,2Hz), 7,82 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,71-7,57 (3H, m, CH_{thom}), 6,98 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,69 (1H, s, CH_{thom}), 6,52 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0 Hz), 3,85-3,79 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,41 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,76-1,69 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m). 30-34: 13,07 (1H, s, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,85 (2H, m, CH_{thom}), 7,22 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,19 (1H, s, CH_{thom}), 7,17 (1H, s, CH_{thom}), 7,03 (1H, t, CH_{thom}), 6,30 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 6,19 (1H, s, CH_{thom}), 4,43 (2H, s), 4,02 (2H, sl), 3,80-3,74 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,44 (2H, t), 3,10 (4H, s), 2,84 (3H, s), 1,89-1,84 (2H, m), 1,30-1,14 (4H, m). 30-35: 13,08 (1H, s, NH), 10,28 (1H, s, NH), 7,96 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,88 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,86 (1H, d, CH_{thom}, J=6,8Hz), 7,22 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,18 (1H, s, CH_{thom}), 7,17 (1H, s, CH_{thom}), 7,02 (1H, t, CH_{thom}), 6,66 (1H, s, CH_{thom}), 6,51 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 4,43 (2H, s), 3,80-3,74 (2H, m), 3,64 (1H, sl), 3,44 (2H, t), 2,89-2,84 (2H, m), 2,43 (1H, sl),

2,20 (3H, s), 1,98-1,95 (2H, m), 1,89-1,84 (2H, m), 1,72-1,69 (4H, m), 1,29-1,20 (2H, m). 30-36: 13,10 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, s, NH), 9,73 (1H, sl, COOH), 8,34 (1H, sl, NH), 7,92-7,86 (2H, m, CH_{thom}), 7,47-7,40 (1H, m, CH_{thom}), 7,23 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,20-7,13 (1H, m, CH_{thom}), 7,11-7,05 (1H, m, CH_{thom}), 6,31 (1H, dd, CH_{thom}, J=9,2Hz), 6,20 (1H, s, CH_{thom}), 4,41 (2H, s), 4,04 (2H, d, J=8,8Hz), 3,81-3,75 (2H, m), 3,70-3,66 (1H, m), 3,51 (2H, d, J=11,2Hz), 3,44 (2H, t), 3,16-2,97 (4H, m), 2,87 (3H, s), 1,91-1,84 (2H, m), 1,34-1,22 (2H, m). 30-37: 13,09 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, NH), 7,97 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,86 (2H, m, CH_{thom}), 7,47-7,41 (1H, m, CH_{thom}), 7,23 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,19-7,13 (1H, m, CH_{thom}), 7,11-7,05 (1H, m, CH_{thom}), 6,67 (1H, s, CH_{thom}), 6,52 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 4,41 (2H, s), 3,79-3,74 (2H, m), 3,66-3,62 (1H, m), 3,44 (2H, t), 2,86 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,00-1,85 (4H, m), 1,74-1,65 (4H, m), 1,33-1,23 (2H, m). 30-38: 13,02 (1H, s, NH), 10,04 (1H, s, NH), 8,28 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,88-7,84 (2H, m, CH_{thom}), 7,74 (1H, s, CH_{thom}), 7,43 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,29 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,22 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,25 (1H, dd, CH_{thom}, J=9,2Hz), 6,12 (1H, s, CH_{thom}), 4,50 (2H, s), 3,78-3,74 (2H, m), 3,66-3,62 (1H, m), 3,44 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,91-1,84 (2H, m), 1,35-1,23 (2H, m). 30-39: 13,09 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, NH), 8,28 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,90 (2H, d, CH_{thom}), 7,74 (1H, s, CH_{thom}), 7,43 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,29 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,25 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CH_{thom}), 6,54 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,4Hz), 4,51 (2H, s), 3,79-3,76 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,44 (2H, t), 2,95-2,92 (2H, m), 2,52-2,51 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,13-2,01 (2H, m), 1,90-1,87 (2H, m), 1,77-1,69 (4H, m), 1,32-1,24 (2H, m). 30-40: 12,77 (1H, s, NH), 9,86 (1H, s, NH), 9,60 (1H, s, NH), 8,40 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,86 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,83 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,56 (2H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,93 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 6,55 (1H, t, CH_{thom}), 6,23 (1H, dd, CH_{thom}, J=9,2Hz), 6,13 (1H, s, CH_{thom}), 3,82-3,75 (2H, m), 3,69-3,61 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,96-1,88 (2H, m), 1,38-1,26 (2H, m). 30-41: 12,85 (1H, sl, NH), 10,13 (1H, s, NH), 9,62 (1H, s, NH), 8,03 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,90-7,84 (2H, m, CH_{thom}), 7,57 (2H, dd, CH_{thom}, J=10,4Hz), 6,95 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,68 (1H, s, CH_{thom}), 6,60-6,50 (2H, m, CH_{thom}), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,92 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,37-1,27 (2H, m). 30-42: 12,77 (1H, s, NH), 9,87 (1H, s, NH), 9,02 (1H, s, NH), 8,80-8,72 (1H, m, CH_{thom}), 8,41 (1H, d, NH,

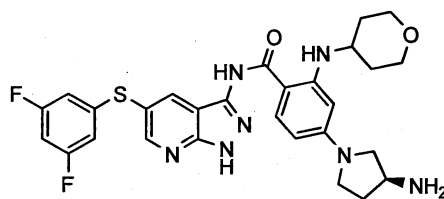
$J=7,6\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 7,28 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 7,22-7,15 (1H, m, CH_{thom}), 6,63-6,57 (1H, m, CH_{thom}), 6,23 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 6,13 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,75 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m). 30-43: 12,84 (1H, s, NH), 10,13 (1H, s, NH), 9,05 (1H, sl, NH), 8,81-8,74 (1H, m, CH_{thom}), 8,05 (1H, d, NH, $J=7,2\text{Hz}$), 7,89-7,84 (2H, m, CH_{thom}), 7,30 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,23-7,15 (1H, m, CH_{thom}), 6,67 (1H, s, CH_{thom}), 6,64-6,58 (1H, m, CH_{thom}), 6,51 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,89 (2H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 2,45-2,40 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,01-1,91 (4H, m), 1,74-1,66 (4H, m), 1,38-1,27 (2H, m). 30-44: 12,80 (1H, s, NH), 10,16 (1H, s, NH), 8,89 (1H, s, CH_{thom}), 8,52 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, $J=7,6\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,35 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 6,21 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,11 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,75 (2H, m), 3,66-3,60 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,25 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-45: 12,86 (1H, s, NH), 10,10 (1H, s, NH), 8,91 (1H, s, CH_{thom}), 8,54 (1H, s, NH), 8,00 (1H, d, NH, $J=7,6\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,37 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,88 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 6,64 (1H, s, CH_{thom}), 6,48 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 3,83-3,77 (2H, m), 3,67-3,60 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,88 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 2,45-2,38 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-46: 13,74 (1H, sl, NH), 10,14 (1H, s, NH), 8,62 (1H, s, CH_{thom}), 8,33 (1H, d, NH), 7,81 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,7\text{Hz}$), 7,12-7,03 (3H, m, CH_{thom}), 6,26 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 6,13 (1H, s, CH_{thom}), 4,31 (2H, s), 4,14-4,07 (4H, m), 3,68 (1H, sl), 3,28 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,92 (2H, d, $J=12,4\text{Hz}$), 1,38-1,26 (2H, m). 30-47: 13,80 (1H, sl, NH), 10,41 (1H, s, NH), 8,64 (1H, s, CH_{thom}), 8,02 (1H, d, NH), 7,85 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,1\text{Hz}$), 7,12-7,03 (3H, m, CH_{thom}), 6,69 (1H, s, CH_{thom}), 6,52 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,1\text{Hz}$), 4,30 (2H, s), 3,81 (2H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,68 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 2,47-2,39 (1H, sl), 2,19 (3H, s), 2-1,88 (4H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,39-1,27 (2H, m). 30-48: 13,99 (1H, sl, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,34 (1H, s, CH_{thom}), 8,29 (1H, dl, NH), 7,78 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,9\text{Hz}$), 7,54-7,41 (3H, m, CH_{thom}), 6,07 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,9\text{Hz}$), 5,87 (1H, s, CH_{thom}), 3,82 (2H, dl), 3,62 (1H, sl), 3,51-3,37 (4H, m), 2,97 (3H, s), 2,28-2,19 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2-1,90 (2H, m), 1,71-1,61 (2H, m), 1,42-1,28 (2H,

m). 30-49: 14,06 (1H, sl, NH), 10,56 (1H, s, NH), 8,85 (1H, s, CH_{thom}), 7,97 (1H, sl, NH), 7,85 (1H, d, CH_{thom}, J=8,1Hz), 7,50-7,40 (3H, m, CH_{thom}), 6,71 (1H, s, CH_{thom}), 6,54 (1H, d, CH_{thom}, J=8,1Hz), 3,83-3,76 (2H, m), 3,70 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 2,88 (2H, d, J=10,6Hz), 2,48-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,01-1,89 (4H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,40-1,28 (2H, m). 30-50: 13,94 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, sl, NH), 8,59 (1H, s, CH_{thom}), 8,30 (1H, sl, NH), 7,76 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,27-7,13 (3H, m, CH_{thom}), 6,04 (1H, dd, CH_{thom}, J=9,2Hz), 5,85 (1H, s, CH_{thom}), 3,87-3,76 (2H, m), 3,66-3,55 (1H, m), 3,49-3,26 (4H, m), 2,96 (3H, s), 2,22 (2H, t), 2,14 (6H, s), 1,97-1,89 (2H, m), 1,69-1,60 (2H, q), 1,40-1,28 (2H, m). 30-51: 13,95 (1H, sl, NH), 10,17 (1H, sl, NH), 8,54 (1H, s, CH_{thom}), 8,28 (1H, sl, NH), 7,78 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,59 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,42-7,38 (2H, m, CH_{thom}), 6,23 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 6,11 (1H, s, CH_{thom}), 3,82-3,77 (2H, m), 3,66 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,92-1,88 (2H, m), 1,34-1,24 (2H, m). 30-52: 13,97 (1H, sl, NH), 10,20 (1H, s, NH), 8,38 (1H, s, CH_{thom}), 8,27 (1H, d, NH), 7,88 (1H, d, CH_{thom}, J=7,2Hz), 7,78 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,66-7,55 (3H, m, CH_{thom}), 6,26 (1H, dd, CH_{thom}, J=9,2Hz), 6,13 (1H, s, CH_{thom}), 3,85-3,76 (2H, m), 3,75-3,63 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,37-3,26 (4H, m), 2,61-2,52 (4H, m), 2,32 (3H, sl), 1,96-1,88 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m). 30-53: 13,64 (1H, s, NH), 10,20 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 8,23 (1H, d, CH_{thom}, J=8,0Hz), 8,19 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,81 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,75-7,65 (3H, m, CH_{thom}), 6,28 (1H, dd, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,77 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,89 (2H, m), 1,38-1,26 (2H, m). 30-54: 13,64 (1H, sl, NH), 10,48 (1H, sl, NH), 8,32 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 8,19 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,91 (1H, sl, NH), 7,85 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 7,77-7,65 (3H, m, CH_{thom}), 6,71 (1H, s, CH_{thom}), 6,54 (1H, d, CH_{thom}, J=8,4Hz), 3,86-3,80 (2H, m), 3,71-3,64 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,89 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,38-1,27 (2H, m). 30-55: 13,64 (1H, s, NH), 10,16 (1H, s, NH), 8,29 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 8,24 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,17 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 8,09 (1H, t, CH_{thom}), 7,88-7,85 (1H, m, CH_{thom}), 7,81 (1H, d, CH_{thom}, J=9,2Hz), 7,67 (1H, q, CH_{thom}), 6,28 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,75 (2H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m). 30-56: 13,67 (1H, s, NH), 10,43 (1H, s, NH), 8,31 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 8,18 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 8,13-8,05 (1H, m, CH_{thom}), 7,92

(1H, d, NH, $J=7,6\text{Hz}$), 7,90-7,82 (2H, m, CH_{thom}), 7,66 (1H, q, CH_{thom}), 6,71 (1H, s, CH_{thom}), 6,54 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 3,85-3,80 (2H, m), 3,73-3,65 (1H, m), 3,49 (2H, t), 2,89 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 2,48-2,42 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,99-1,90 (4H, m), 1,76-1,68 (4H, m), 1,37-1,27 (2H, m). 30-57: 13,66 (1H, s, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,24-8,16 (2H, m, CH_{thom} et NH), 8,03-7,97 (3H, m, CH_{thom}), 7,81 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,28 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,2\text{Hz}$), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,77 (2H, m), 3,71-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,34-1,28 (2H, m). 30-58: 13,71 (1H, s, NH), 10,45 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 8,22 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,02-7,96 (3H, m, CH_{thom}), 7,86-7,81 (1H, m, NH), 7,83 (1H, d, Charom), 6,71 (1H, s, CH_{thom}), 6,54 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,6\text{Hz}$), 3,85-3,78 (2H, m), 3,72-3,65 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,88 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 2,48-2,44 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,97-1,87 (4H, m), 1,76-1,70 (4H, m), 1,36-1,28 (2H, m). 30-59: 13,69 (1H, s, NH), 10,04 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, $J=8,8\text{Hz}$), 8,26-8,16 (3H, m, CH_{thom}), 7,81 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 6,24 (1H, dd, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,10 (1H, s, CH_{thom}), 3,82-3,76 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,93-1,86 (2H, m), 1,31-1,21 (2H, m). 30-60: 13,74 (1H, s, NH), 10,31 (1H, s, NH), 8,35 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,25 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,21 (1H, s, CH_{thom}), 7,85 (1H, d, NH, $J=7,2\text{Hz}$), 7,81 (1H, dd, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 6,67 (1H, s, CH_{thom}), 6,50 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 3,85-3,78 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 2,46-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,97-1,87 (4H, m), 1,75-1,67 (4H, m), 1,32-1,24 (2H, m). 30-61: 13,61 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, NH), 8,71 (1H, d, NH, $J=8,0\text{Hz}$), 8,21 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 7,80 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,17 (1H, t, CH_{thom}), 7,05-7,02 (2H, m, CH_{thom}), 6,29 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 4,93 (2H, s), 3,74-3,68 (3H, m), 3,43 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,28 (3H, s), 1,90-1,84 (2H, m), 1,28-1,20 (2H, m). 30-62: 13,67 (1H, sl, NH), 10,59 (1H, s, NH), 8,23 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,10 (1H, d, NH, $J=7,6\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 7,82 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,17 (1H, t, CH_{thom}), 7,05-7,02 (2H, m, CH_{thom}), 6,71 (1H, s, CH_{thom}), 6,56 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 4,94 (2H, s), 3,77-3,70 (3H, m), 3,43 (2H, t), 2,87 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,98-1,91 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 1,75-1,67 (4H, m), 1,30-1,20 (2H, m). 30-63: 13,63 (1H, sl, NH), 10,28 (1H, s, NH), 8,37 (1H,

d, NH, $J=8,0\text{Hz}$), 8,24 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,88-7,82 (2H, m, CH_{thom}), 7,24-7,17 (3H, m, CH_{thom}), 6,29 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 4,87 (2H, s), 3,75-3,70 (3H, m), 3,43 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,45 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,90-1,85 (2H, m), 1,32-1,20 (2H, m). 30-64: 13,69 (1H, sl, NH), 10,55 (1H, s, NH), 8,26 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, NH, $J=7,6\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,24-7,15 (3H, m, CH_{thom}), 6,70 (1H, s, CH_{thom}), 6,56 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 4,88 (2H, s), 3,80-3,65 (3H, m), 3,43 (2H, t), 2,87 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 2,46-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,86 (4H, m), 1,75-1,67 (4H, m), 1,29-1,23 (2H, m). 30-65: 13,49 (1H, sl, NH), 10,45 (1H, s, NH), 9,31 (1H, sl, COOH), 8,21 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,06 (1H, sl, NH), 7,92 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,57 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,17-7,11 (2H, m, CH_{thom}), 6,96-6,91 (1H, m, CH_{thom}), 6,67 (1H, s, CH_{thom}), 6,53 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 4,51 (1H, d, $J=13,2\text{Hz}$), 4,20 (1H, d, $J=13,2\text{Hz}$), 3,81-3,76 (2H, m), 3,71-3,62 (1H, m), 3,56-3,41 (4H, m), 3,08 (2H, t), 2,83 (3H, s), 2,45-2,40 (1H, m), 2,07-2,00 (2H, m), 1,95-1,86 (4H, m), 1,41-1,29 (2H, m). 30-66: 13,62 (1H, sl, NH), 10,22 (1H, sl, NH), 8,36 (1H, d, NH, $J=7,6\text{Hz}$), 8,23 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, CH_{thom} , $J=9,2\text{Hz}$), 7,80 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,48 (1H, s, CH_{thom}), 7,45-7,37 (2H, m, CH_{thom}), 6,29 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,2\text{Hz}$), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 4,97 (2H, s), 3,76-3,70 (3H, m), 3,44 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,91-1,86 (2H, m), 1,30-1,24 (2H, m). 30-67: 13,67 (1H, sl, NH), 10,49 (1H, s, NH), 8,25 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,02 (1H, d, NH, $J=7,2\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 7,82 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,49 (1H, t, CH_{thom}), 7,45-7,35 (2H, m, CH_{thom}), 6,70 (1H, s, CH_{thom}), 6,56 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,0\text{Hz}$), 4,97 (2H, s), 3,78-3,64 (3H, m), 3,44 (2H, t), 2,88 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,98-1,86 (4H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,32-1,22 (2H, m). 30-68: 13,46 (1H, s, NH), 10,36 (1H, s, NH), 8,21 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 8,00 (1H, d, NH, $J=7,6\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,4\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, CH_{thom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,43-7,33 (2H, m, CH_{thom}), 7,28 (1H, s, CH_{thom}), 6,69 (1H, s, CH_{thom}), 6,54 (1H, d, CH_{thom} , $J=7,6\text{Hz}$), 4,58 (1H, d, $J=12,8\text{Hz}$), 4,30 (1H, d, $J=12,8\text{Hz}$), 3,78-3,75 (2H, m), 3,70-3,65 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,92-2,88 (2H, m), 2,45-2,40 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,05-1,95 (2H, m), 1,93-1,89 (2H, m), 1,77-1,70 (4H, m), 1,34-1,24 (2H, m). (ND: không xác định).

Ví dụ 30-bis: (S)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-N-(5-(3,5-diflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid



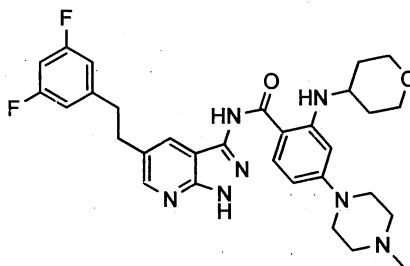
876 μ L (20 đương lượng) triethylamin được bổ sung vào dung dịch chứa 238mg (0,314mmol) (S)-N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-2-(2,2,2-triflo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)-4-(3-(2,2,2-trifloaxetamido)pyrolidin-1-yl)benzamid trong 6ml metanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 4 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, 8mL n-butanol và 260mg (6 đương lượng) kali cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Sau khi đưa trở lại nhiệt độ phòng, dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào và hợp chất thu được được chiết bằng điclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (điclometan/metanol theo tỷ lệ 8:2 làm chất rửa giải) để thu được 87mg (hiệu suất=49%) (S)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid dưới dạng bột màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 566,24.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,46 (1H, bs, NH), 8,60 (1H, s, CH_{thom}), 8,50 (1H, s, CH_{thom}), 8,26 (1H, d, NH), 7,78 (1H, d, CH_{thom}), 7,08 (1H, t, CH_{thom}), 6,86 (2H, d, CH_{thom}), 5,86 (1H, dd, CH_{thom}), 5,71 (1H, d, CH_{thom}), 3,80-3,88 (2H, m, CH), 3,63-3,70 (2H, m, CH), 3,40-3,55 (5H, m, CH), 3,01-3,08 (1H, m, CH), 2,08-2,13 (1H, m, CH), 1,92-1,99 (2H, m, CH_3), 1,76-1,82 (1H, m, CH), 1,30-1,41 (2H, m, $\text{CH}_{\text{pyranon}}$).

Ví dụ về phương pháp F2: khử

Ví dụ 31: N-(5-(3,5-điflophenetyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid

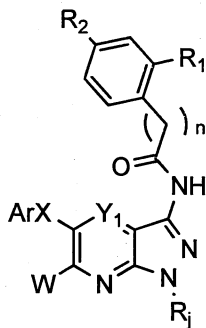


10mg 10% Pd/C được bổ sung vào 100mg (0,175mmol) N-(5-((3,5-điflophenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid ở dạng dung dịch trong hỗn hợp chứa 10mL tetrahydrofuran và 5mL metanol trước khi đặt hỗn hợp phản ứng vào môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó lọc trên Celite và cô. 62mg (hiệu suất=60%) N-(5-(3,5-điflophenetyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 576,23.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,14 (1H, bs, NH), 10,32 (1H, bs, NH), 8,40 (1H, d, CH_{thom}), 8,22 (1H, d, NH), 7,96 (1H, d, CH_{thom}), 7,80 (1H, d, CH_{thom}), 7,03-6,98 (3H, m, CH_{thom}), 6,23 (1H, d, CH_{thom}), 6,16 (1H, bs, CH_{thom}), 3,84-3,81 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,52-3,46 (2H, m, CH), 3,04-2,93 (4H, m, CH), 2,59-2,69 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,38 (3H, s, CH_3), 1,96-1,93 (2H, m, CH), 1,40-1,33 (2H, m, CH).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

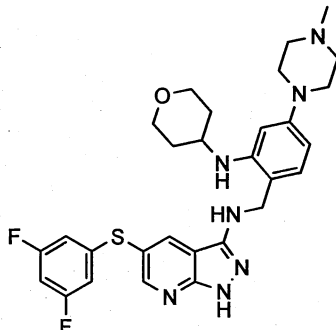


Ví dụ**	ArX	R ₁	R ₂	Y ₁	n	W	R _j	Hợp chất	Hiệu suất	Khối phổ
31-1				N	0	H	H	N-(5-(3,5-điflophenetyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid	47%	577,07 (M+H)

** ^1H NMR, DMSO- d_6 , Ví dụ : 31-1: 13,68 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,52 (1H, s, CH_{thom}), 8,35 (1H, dl, NH), 7,82 (1H, d, CH_{thom} , $J=9\text{Hz}$), 7,05-6,97 (3H, m, CH_{thom}), 6,27 (1H, dd, CH_{thom}), 6,14 (1H, s, CH_{thom}), 3,83-3,76 (2H, m), 3,74-3,64 (1H,

m), 3,47 (2H, t), 3,32-3,20 (6H, m), 3,07 (2H, dd), 2,44 (4H, dd), 2,23 (3H, s), 1,91 (2H, d), 1,38-1,27 (2H, m).

Ví dụ 32: 5-(3,5-điflophenylthio)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

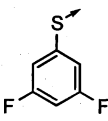
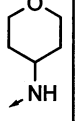
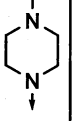


100mg (0,173mmol) N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1-H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid được bổ sung, ở dạng nhiều phần nhỏ, vào dung dịch chứa 19,64mg (0,518mmol) LiAlH_4 trong 3mL tetrahydrofuran khan trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 15 giờ. Một phần 20mg LiAlH_4 nữa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ. Tiếp theo, 45 μL nước ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, được theo sau bởi 45 μL natri hydroxit (15% khối lượng) và cuối cùng là 120 μL nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ, sau đó lọc qua đệm Dicalite. Sau khi làm bay hơi dung môi, hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được 16,80mg (17%) 5-(3,5-điflophenylthio)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin dưới dạng chất rắn màu vàng.

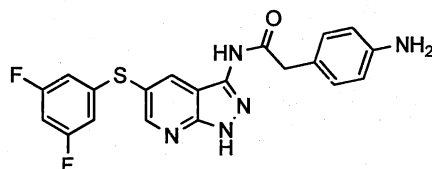
LCMS (EI, m/z): (M+1) 566,68.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,57 (1H, bs, NH), 8,45 (2H, d, CH_{thom}), 6,97-7,06 (2H, m, CH_{thom}), 6,73-6,75 (2H, m, CH_{thom}), 6,65 (1H, t, NH), 6,13-6,19 (2H, m, CH_{thom}), 4,98 (1H, d, NH), 4,30 (2H, m, CH_2), 3,73-3,77 (2H, m, CH), 3,60 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,04 (4H, m, CH), 2,42 (4H, m, CH), 2,18 (3H, s, CH_3), 1,80-1,83 (2H, m, CH), 1,27-1,32 (2H, m, CH).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

Ví dụ**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Hợp chất	Hiệu suất	Khối phổ
32-1				n=0	CH ₂	N,ArXC,CH,N	H	5-(3,5-điflophenylthio)-N-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyrazin-3-amin	1%	567,3

Ví dụ 33: 2-(4-aminophenyl)-N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)axetamit



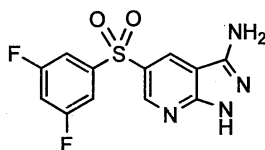
Dung dịch chứa 152mg (2,72mmol) sắt và 70mg (1,3mmol) amoni clorua trong 100μl nước được bổ sung vào dung dịch chứa 0,24g (0,544mmol) N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-2-(4-nitrophenyl)axetamit trong 10mL hỗn hợp etanol/nước ở tỷ lệ 2:1. Axit axetic (vài giọt) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội và cô đặc dung môi, hợp chất thô thu được được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, sau đó cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (DCM/MeOH) để thu được 11mg (4%) 2-(4-aminophenyl)-N-(5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl) axetamit dưới dạng chất rắn màu nâu.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 412,09.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,60 (1H, bs, NH), 10,96 (1H, bs, NH), 8,68 (1H, d, CH_{thom}), 8,55 (1H, d, CH_{thom}), 7,06 (1H, m, CH_{thom}), 6,98 (2H, d, CH_{thom}), 6,79 (2H, m, CH_{thom}), 6,50 (2H, m, CH_{thom}), 4,92 (2H, s, NH), 3,51 (2H, m, CH₂).

Ví dụ về phương pháp F3: oxy hoá sulfua

Ví dụ 34: 5-(3,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

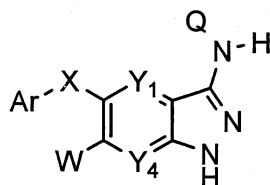


Dung dịch chứa 663mg (1,078mmol) oxon trong 1,1mL nước được bổ sung vào dung dịch chứa 300mg (1,078mmol) 5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin trong 10mL hỗn hợp chứa tetrahydrofuran và metanol theo tỷ lệ 1:1 ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp theo, một phần nữa chứa 663mg oxon ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng natri bicacbonat dung dịch, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng MgSO₄, sau đó cô để thu được 340mg (81%) 5-(3,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 311,03.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,72 (1H, bs, NH), 8,92 (1H, d, CH_{thom}), 8,84 (1H, d, CH_{thom}), 7,89-8,01 (1H, d, CH_{thom}), 7,62-7,80 (2H, m, CH_{thom}), 6,06 (2H, bs, NH).

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này.

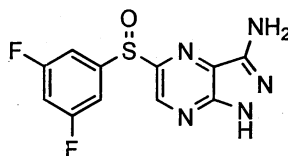


Ví dụ**	ArX	Q	Y ₁ , Y ₄	W	Hợp chất	Hiệu suất	Khối phổ MH ⁺
34-2		H	CH, N	H	5-(3,5-điflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin	ND	(M+1) 325,07
34-3			N, CH	H	tert-butyl 5-(3,5-điclophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-ylcarbamát	ND	ND

** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ví dụ: 33-2: 12,64 (1H, bs, NH), 8,56 (1H, d, CH_{thom}), 8,49 (1H, d, CH_{thom}), 7,24 (1H, ddd, CH_{thom}), 6,94 (2H, bd, CH_{thom}), 6,03 (2H, bs, NH), 4,80 (2H, s, CH). (ND: không xác định).

Theo cách khác, bước bảo vệ có thể được thực hiện trước phản ứng oxy hoá, được theo sau bởi bước khử bảo vệ có thể tạo ra sulfon hoặc sulfoxit tương ứng.

Ví dụ 34-bis: 5-(3,5-điflophenylsulfinyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyrazin-3-amin

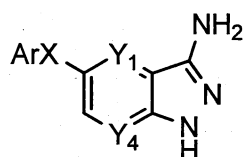


0,55mL triethylamin và 22mg 4-dimethylaminopyridin được bổ sung trong môi trường khí argon vào dung dịch chứa 500mg (1,790mmol) 5-(3,5-điflophenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin trong 10mL tetrahydrofuran. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C và 0,915mL di-tert-butyl dicacbonat được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Một phần nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, môi trường này tiếp theo được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và cô trong chân không để thu được hợp chất thô, hợp chất này được sử dụng trong bước oxy hoá mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất thô thu được được hoà tan trong 10mL hỗn hợp chứa tetrahydrofuran và metanol theo tỷ lệ 1:1 ở nhiệt độ 0°C, sau đó dung dịch chứa 1,103g (1,794mmol) oxon trong 2mL nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp theo, một phần 550mg oxon nữa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng magie sulfat và cô để tạo ra hỗn hợp chứa các sulfon và sulfoxit tương ứng, hỗn hợp này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp trong bước khử bảo vệ.

0,373mL TFA trong 4mL THF khan được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 600mg hỗn hợp thu được ở trên trong 6mL diclometan. Hỗn hợp được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ phòng và một phần 4 đương lượng TFA nữa trong 4mL THF được bổ sung vào. Sau 1 giờ khuấy, bước này được lặp lại và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong tổng thời gian là 3h45. Dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch kali cacbonat, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng magie sulfat và cô để thu được hỗn hợp chứa 5-(3,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin và 5-(3,5-điflophenylsulfinyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amin theo tỷ lệ 1:1. Hỗn hợp này được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Các hợp chất sau cũng được điều chế theo phương pháp này



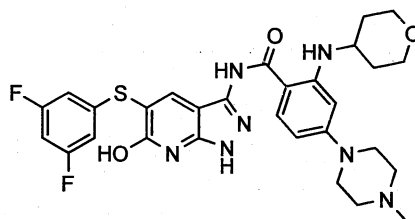
Ví dụ**	ArX	Y ₁ , Y ₄	Hợp chất	Hiệu suất	Khối phổ MH ⁺
34bis-1		CH, N	5-(2,5-điflophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	58% 3 bước	(M+1) 310,9
34bis-2		CH, N	5-(3,5-điclophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	38% 3 bước	(M+1) 342,8
34bis-3		CH, N	5-(2,5-điclophenylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	41% 3 bước	(M+1) 342,9
34bis-4		CH, N	5-(3,5-điflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	58% 3 bước	(M+1) 325,0
34bis-5		CH, N	5-(2,5-điflobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	45% 3 bước	(M+1) 325,0
34bis-6		CH, N	5-(2,5-điflobenzylsulfinyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	5% 3 bước	(M+1) 308,9
34bis-7		CH, N	5-(2,5-điclobenzylsulfonyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	3% 3 bước	ND
34bis-8		CH, N	5-(2,5-điclobenzylsulfinyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amin	18% 3 bước	ND

** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ví dụ: 34bis-1: 12,31 (1H, sl, NH), 8,08-8,18 (1H, m, CH_{thom}), 8,05 (1H, d, CH_{thom}, J=11,6Hz), 7,97 (1H, d, CH_{thom}, J=11,6Hz), 7,87-7,93 (1H, m, CH_{thom}), 7,64-7,76 (1H, m, CH_{thom}), 5,81 (2H, sl, NH₂). 34bis-2: 12,32 (1H, sl, NH), 7,94-8,11 (5H, m, CH_{thom}), 5,85 (2H, sl, NH₂). 34bis-3: 12,34 (1H, sl, NH), 8,27 (1H, s, CH_{thom}), 8,12 (1H, d, CH_{thom}, J=11,6Hz), 8,01 (1H, d, CH_{thom}, J=11,6Hz), 7,82-7,89 (1H,

m, CH_{thom}), 7,67 (1H, d, CH_{thom}, J=11,2Hz), 5,70 (2H, sl, NH₂). 34bis-4: 12,28 (1H, sl, NH), 7,89 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,68 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,21 (1H, m, CH_{thom}), 6,91-6,97 (2H, m, CH_{thom}), 5,87 (2H, s, NH₂), 4,94 (2H, s, CH). 34bis-5: 12,28 (1H, sl, NH), 7,89 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,68 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,20-7,25 (2H, m, CH_{thom}), 7,10-7,15 (1H, m, CH_{thom}), 5,84 (2H, s, NH₂), 4,87 (2H, s, CH). 34bis-6: 12,04 (1H, s, NH), 7,87 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,40 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,10-7,25 (2H, m, CH_{thom}), 6,90-6,97 (1H, m, CH_{thom}), 5,61 (2H, s, NH₂), 4,47 (1H, d, CH, J=13,2Hz), 4,18 (1H, d, CH, J=13,2Hz). 34bis-7: 12,28 (1H, s, NH), 7,89 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,64 (1H, d, CH_{thom}, J=8,8Hz), 7,40-7,50 (3H, m, CH_{thom}), 5,81 (2H, s, NH₂), 4,96 (2H, s, CH).

Ví dụ về phương pháp F4: khử methyl

Ví dụ 35: N-(5-(3,5-điflophenylthio)-6-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid



443μL (3 đương lượng) dung dịch chứa 1M bo tribromua trong điclometan được bổ sung vào dung dịch chứa 90mg (0,148mmol) N-(5-(3,5-điflophenylthio)-6-metoxi-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid (ví dụ 18) trong 4mL 1,2-đicloetan ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ, sau đó để nguội trong bể nước đá trước khi bổ sung metanol. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được hoà tan lại trong hỗn hợp chứa metanol và etyl axetat. Chất rắn tạo ra được lọc, hoà tan lại trong 3mL tetrahydrofuran và bổ sung vào dung dịch natri cacbonat 1N. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8-9 và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và hợp chất thô được tinh chế trên cột silicagel (điclometan/metanol làm chất rửa giải) để thu được 21mg (24%) N-(5-(3,5-điflophenylthio)-6-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid dưới dạng bột màu vàng.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 596,13.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,96 (1H, vạch đơn phẳng rộng), 12,02 (1H, vạch đơn phẳng rộng), 10,64 (1H, bs, NH), 8,46 (1H, bs), 8,09 (1H, bs), 7,72 (1H, d, CH_{thom}), 6,97-7,10 (1H, m, CH_{thom}), 6,60-6,74 (2H, m, CH_{thom}), 6,28 (1H, dd, CH_{thom}), 6,13 (1H, d, CH_{thom}), 3,80-3,90 (2H, m, $\text{CH}_{\text{pyranon}}$), 3,65-3,77 (1H, m, $\text{CH}_{\text{pyranon}}$), 3,50 (2H, t, $\text{CH}_{\text{pyranon}}$), 3,25-3,32 (4H, m, $2*\text{CH}_2$), 2,37-2,45 (4H, m, $2*\text{CH}_2$), 2,22 (3H, s, CH_3), 1,91-2,00 (2H, m, $\text{CH}_{\text{pyranon}}$), 1,28-1,43 (2H, m, $\text{CH}_{\text{pyranon}}$).

II. Các thử nghiệm sinh học trên hợp chất theo sáng chế

Thử nghiệm đánh giá mức độ ức chế ALK kinaza của hợp chất theo sáng chế

Vi đĩa ViewPlate (Packard) được ủ với 0,1mg/mL cơ chất GST-PLC γ 1 (dạng tái tổ hợp đã tinh chế) trong dung dịch đệm phosphat (PBS, pH = 7,4) (100 μL /giếng) trong một giờ kết hợp khuấy. Tiếp theo, đĩa này được làm bão hoà bằng dung dịch phong bế chứa 5% albumin huyết thanh bò (bovine serum albumin - BSA) (Sigma) trong dung dịch đệm PBS, pH = 7,4.

Sau khi bổ sung hợp chất theo sáng chế đến nồng độ mong muốn cuối cùng (nằm trong khoảng từ 30 μM đến 10nM), phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung 180ng/mL ALK vào dung dịch đệm phản ứng chứa 13mM Tris, pH = 7,5 (Sigma); 6,5mM MgCl_2 (Merck); 0,65mM dithiothreitol (DTT) (Acros); 39mM natri β -glycerophosphat (TCI); 0,65mM natri orthovanadat (Sigma); và 250 μM ATP (Sigma). Bước ủ được thực hiện trong 30 phút ở nhiệt độ 30°C kết hợp khuấy.

Sau khi rửa ba lần kết hợp khuấy trong dung dịch đệm 0,1% PBS/Tween-20 (Sigma), kháng thể kháng-phosphotyrosin liên hợp HRP (UBI) đã pha loãng 1.000 lần trong dung dịch đệm PBS/BSA 5mg/mL, được ủ trong một giờ kết hợp khuấy. Sau ba lần rửa mới trong 0,1% PBS/Tween-20, các giếng được ủ trong hai phút với 100 μL hỗn hợp SuperSignal ELISA (Pierce).

Tín hiệu được đọc bằng thiết bị quang phổ (SpectraMax M5e, Molecular Devices).

Các trị số IC_{50} được xác định bằng phương trình hồi quy phi tuyến tính dựa trên mô hình mối tương quan sigma giữa liều lượng và đáp ứng, trong đó hệ số Hill là biến trái, được thực hiện trên phần mềm GraphPad theo thuật toán đã đưa ra.

Thử nghiệm đánh giá mức độ ức chế tăng sinh tế bào Karpas 299 của hợp chất theo sáng chế

Hoạt tính chống tăng sinh của hợp chất theo sáng chế được xác định bằng kỹ thuật ATPlite (Perkin Elmer).

Tế bào u lympho giảm biệt hóa ở người không gắn kết (Karpas 299) được ủ trong đĩa 96 giếng (300000 tế bào/mL) ở ngày thứ 1, ở nồng độ tương thích với tốc độ phát triển logarit ở 72 giờ được sử dụng để đánh giá các hợp chất. Tất cả các tế bào được xử lý ở ngày 1, sau đó được đặt trong tủ nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong môi trường khí quyển chứa 5% CO₂. Khả năng sống sót của tế bào được đánh giá ở ngày 4 bằng cách phân tích ATP giải phóng, đặc trưng cho tế bào sống sót. Các trị số IC₅₀ được xác định bằng phương trình hồi quy phi tuyến tính dựa trên mô hình mối tương quan sigma giữa liều lượng và đáp ứng, trong đó hệ số Hill là biến trái, thực hiện trên phần mềm GraphPad theo thuật toán đã đề ra.

Kết quả thử nghiệm đối với hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong bảng sau:

Hợp chất	Mức độ ức chế ALK kinaza (IC ₅₀ , μ M)	Mức độ ức chế tăng sinh tế bào Karpas 299 (IC ₅₀ , μ M)
30-1	0,020	2,2
30	0,001	0,16
30-9	0,001	ND
28	0,036	ND
31	0,017	0,83
30-5	0,066	2,6

(ND: không xác định)

Hoạt tính dược lý *in vivo* của hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất được thử nghiệm theo sáng chế có hoạt tính chống ung thư mạnh trong điều kiện *in vivo* một cách hoàn toàn bất ngờ bởi hiệu quả điều trị bệnh cao, do đó các hợp chất này được dung nạp rất tốt. Điều này đã được kiểm chứng bằng cách đánh giá hoạt tính *in vivo* của các hợp chất trên mô hình khối u lympho tế bào lớn giảm biệt hóa (ALCL) ở người. Các hợp chất này được sử dụng hàng ngày qua đường miệng ở các liều lượng khác nhau cho chuột nhắt bị khối u ALCL được cấy dưới da. Kích thước khối u được đo thường xuyên trong suốt quá trình nghiên cứu và các con chuột thử nghiệm được cân vài lần mỗi tuần để xác định tác dụng không mong muốn bất kỳ. Một hợp chất được cho là có hoạt tính nếu ức chế ít nhất 58% sự phát triển khối u ALCL. Một số hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất 30 và 30-9 có tác dụng ức chế 100% phát triển khối

u, mà không có tác dụng không mong muốn, tương ứng với ngừng phát triển hoàn toàn của khối u.

Hơn nữa, các hợp chất được thử nghiệm theo sáng chế có đặc tính dược lý rất hữu hiệu. Đặc biệt là, các hợp chất này tích tụ lâu trong khối u thử nghiệm sau khi sử dụng in vivo. Cuối cùng, khối u ALCL được cấy dưới da cho chuột nhắt, sau đó khi kích thước khối u này đạt khoảng 70-130mm³, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng ở liều dùng có tác dụng điều trị. Khối u được cắt ra ở các thời điểm khác nhau sau khi dùng các hợp chất, sau đó nghiền. Sự có mặt của các hợp chất trong mẫu khối u ALCL được kiểm chứng bằng phương pháp sắc ký UV và khối phổ.

Thử nghiệm đánh giá mức độ ức chế các kinaza khác của hợp chất theo sáng chế

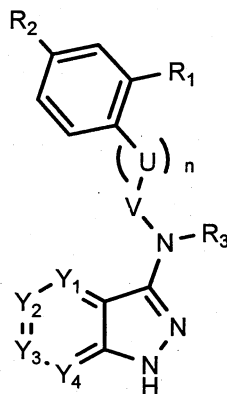
Các kinaza này do Millipore sản xuất và được sàng lọc theo quy trình của nhà sản xuất.

Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây:

Kinaza	Mức độ ức chế các kinaza (IC ₅₀ , nM)	
	30-9	30
ALK	15	7
Abl	38	18
c-Src	9	4

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng, chất đồng phân hỗ biến, chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của nó theo tỷ lệ bất kỳ, trong đó:

Y_1 là CH ,

Y_4 là nguyên tử nitơ,

Y_2 là $C-X-Ar$ và Y_3 là $C-W$,

Ar là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)haloalkyl$, $(C_1-C_6)haloalkoxy$, $(C_1-C_6)halothioalkoxy$, CN , NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $NR_{13}R_{14}$, CO_2R_{15} , $CONR_{16}R_{17}$, SO_2R_{18} , $SO_2NR_{19}R_{20}$, COR_{21} , $NR_{22}COR_{23}$, $NR_{24}SO_2R_{25}$, và $R_{26}NR_{27}R_{28}$ và/hoặc tùy ý được dụng hợp với dị vòng,

X là nhóm hóa trị hai được chọn từ O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, NR_4 , $S(NR_4)$, $S(O)(NR_4)$, $S(O)_2(NR_4)$, NR_4S , $NR_4S(O)$, $NR_4S(O)_2$, CH_2 , CH_2S , $CH_2S(O)$, $CH_2S(O)_2$, SCH_2 , $S(O)CH_2$, $S(O)_2CH_2$, CH_2CH_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$, CH_2O , OCH_2 , NR_4CH_2 , và CH_2NR_4 ,

W là R_5 , SR_5 , OR_5 hoặc NR_5R_6 ,

U là CH_2 hoặc NH , một hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được thế bằng $(C_1-C_6)alkyl$,

V là $C(O)$, $C(S)$ hoặc CH_2 ,

n bằng 0 hoặc 1,

R_1 là hydro, hoặc OR_7 hoặc NR_7R_8 ,

R_2 là hydro, dị vòng tùy ý được thế, NO_2 , OR_9 hoặc NR_9R_{10} ,

$R_3, R_4, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{27}$ và R_{28} độc lập với nhau là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl,

R_5 và R_6 độc lập với nhau là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl, aryl tùy ý được thế hoặc benzyl tùy ý được thế,

R_7, R_8, R_9 và R_{10} độc lập với nhau là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_3-C_{12}) xycloalkyl tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế, và

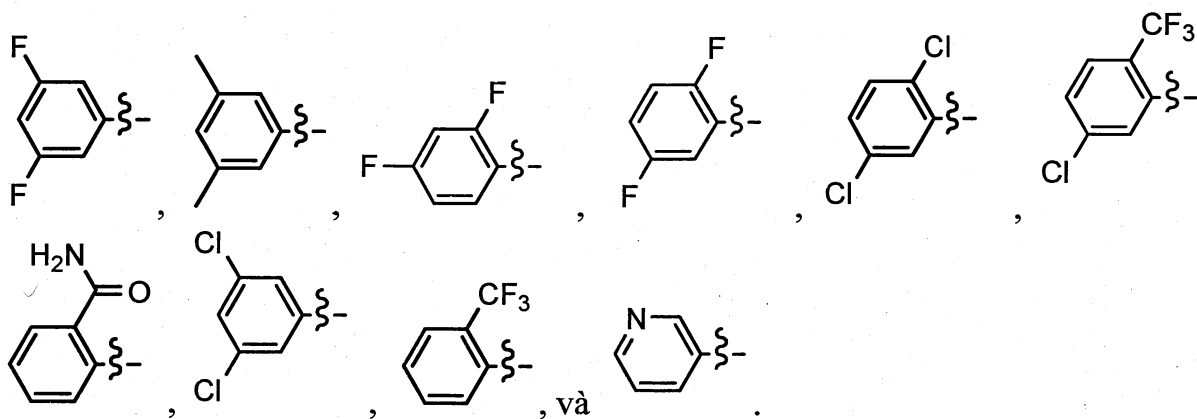
R_{26} là (C_1-C_6) alkyl,

trong đó dị vòng của R_2, R_7, R_8, R_9 và R_{10} , nhóm benzyl và aryl của R_5 và R_6 , và nhóm (C_1-C_6) alkyl và (C_3-C_{12}) xycloalkyl của R_7, R_8, R_9 và R_{10} độc lập với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) halothioalkoxy, CN, NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $NR_{13}R_{14}$, CO_2R_{15} , $CONR_{16}R_{17}$, SO_2R_{18} , $SO_2NR_{19}R_{20}$, COR_{21} , $NR_{22}COR_{23}$, $NR_{24}SO_2R_{25}$, và $R_{26}NR_{27}R_{28}$.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Ar là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) halothioalkoxy, CN, NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $NR_{13}R_{14}$, CO_2R_{15} , $CONR_{16}R_{17}$, SO_2R_{18} , $SO_2NR_{19}R_{20}$, COR_{21} , $NR_{22}COR_{23}$ và $NR_{24}SO_2R_{25}$; hoặc pyridin.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó Ar là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) halothioalkoxy, CN, NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $NR_{13}R_{14}$, CO_2R_{15} , $CONR_{16}R_{17}$, SO_2R_{18} , $SO_2NR_{19}R_{20}$, COR_{21} , $NR_{22}COR_{23}$ và $NR_{24}SO_2R_{25}$; hoặc pyridin.

4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó Ar là nhóm được chọn từ các nhóm sau:



5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 là H, U là CH_2 hoặc NH, V là C(O) hoặc C(S), và n bằng 0 hoặc 1.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó V là C(O).

7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó n bằng 0.

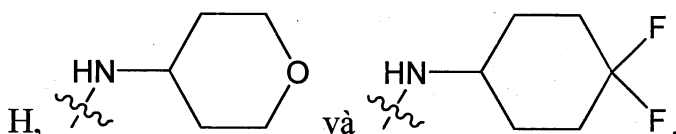
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là nhóm hóa trị hai được chọn từ S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, CH₂O, CH₂NR₄, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, OCH₂, NR₄CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, và C≡C, trong đó nguyên tử đầu tiên của các nhóm này được liên kết với nguyên tử C của mạch C-X-Ar..

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó X là nhóm hóa trị hai được chọn từ S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, C≡C, OCH₂, và NR₄CH₂, trong đó nguyên tử đầu tiên của các nhóm này được liên kết với nguyên tử C của mạch C-X-Ar.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó X là nhóm hóa trị hai được chọn từ S, S(O)₂, CH₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, và C≡C, trong đó nguyên tử đầu tiên của các nhóm này được liên kết với nguyên tử C của mạch C-X-Ar.

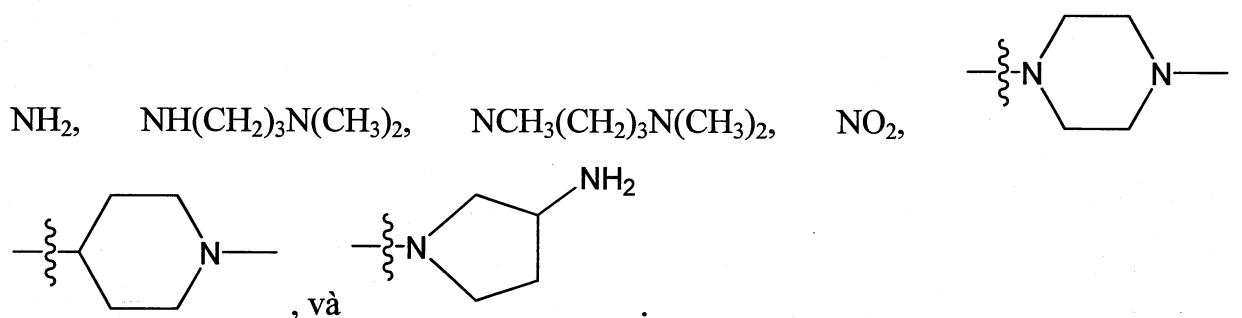
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁ là hydro hoặc NR₇R₈, với R₇ là hydro và R₈ là (C₃-C₁₂)xycloalkyl tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R₁ là được chọn từ các nhóm sau:



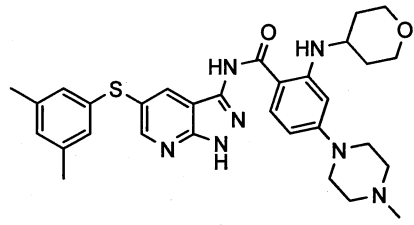
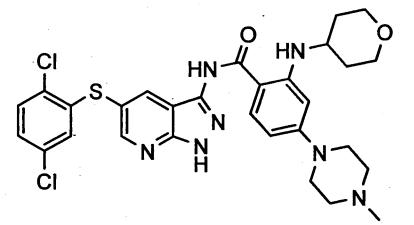
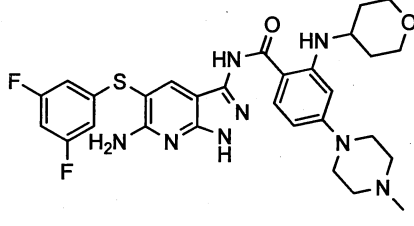
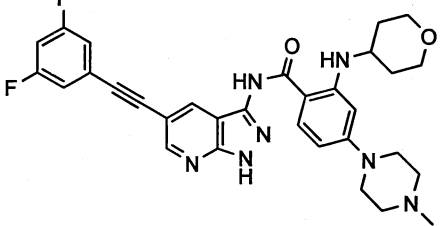
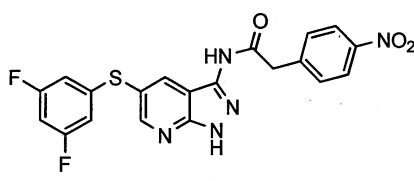
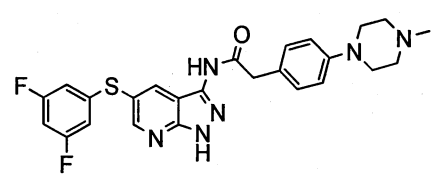
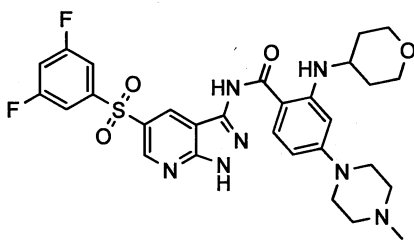
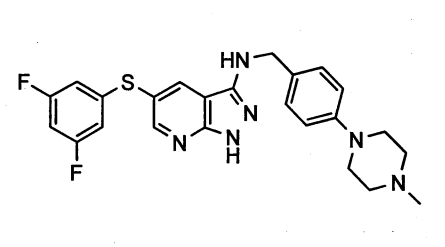
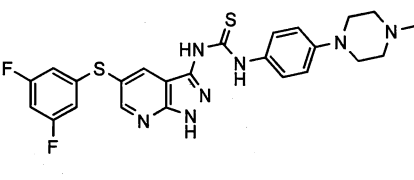
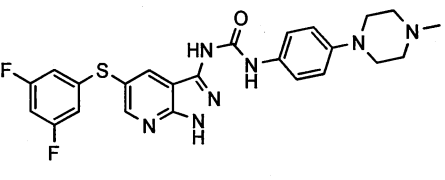
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₂ là NO₂, NR₉R₁₀ hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng (C₁-C₆)alkyl hoặc NH₂.

14. Hợp chất theo điểm 13, trong đó R_2 là được chọn từ các nhóm sau:



15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó W là R_5 , SR_5 , OR_5 hoặc NR_5R_6 , với R_5 và R_6 độc lập với nhau là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất sau:

14-2		14-10	
14-11		15	
26-4		26-8	
27-1		28	
29		29-a	

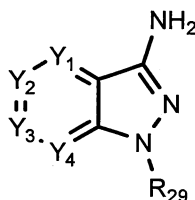
30		30-1	
30-3		30-4	
30-5		30-8	
30-9		30-10	
30-11		30-12	
30-a		31	

32		33	
35		26-12	
30-69		14bis	
30-72			

17. Dược phẩm, chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, và ít nhất một tá dược được dùng.

18. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó V là C(O) hoặc C(S), bao gồm các bước liên tiếp sau:

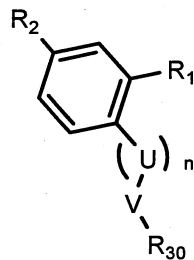
(a1) cho hợp chất có công thức (A):



(A)

trong đó, Y₁, Y₂, Y₃ và Y₄ như được xác định theo điểm 1, và R₂₉ là hydro hoặc nhóm bảo vệ N,

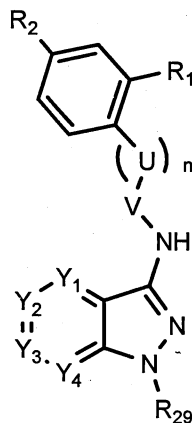
ghép cặp với hợp chất có công thức (B):



(B)

trong đó, R_1 , R_2 , U và n như được xác định theo điểm 1, V là $C(O)$ hoặc $C(S)$, và R_{30} là OH hoặc nhóm rời chuyển được chọn từ nhóm bao gồm Cl , Br , I , OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 và $OSO_2C_6H_4-p-CH_3$,

để thu được hợp chất có công thức (C):



(C)

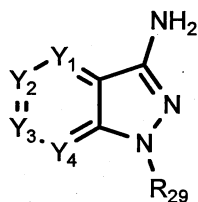
trong đó, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , R_1 , R_2 , U và n như được xác định theo điểm 1, R_{29} như nêu trên và V là $C(O)$ hoặc $C(S)$,

(b1) khi R_{29} là nhóm bảo vệ N thì khử bảo vệ nguyên tử nitơ mang R_{29} để thu được hợp chất có công thức (I) với V là $C(O)$ hoặc $C(S)$, và tùy ý thay thế nguyên tử nitơ liên kết với V trong hợp chất có công thức (C) thu được ở bước (a1) bằng R_3 không phải là H ,

(c1) tùy ý cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ được dụng hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được dụng để thu được muối được dụng của hợp chất này.

19. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó V là CH₂, bao gồm các bước liên tiếp sau:

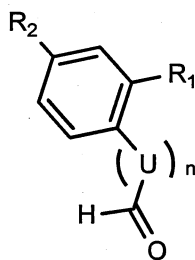
(a2) cho hợp chất có công thức (A):



(A)

trong đó, Y₁, Y₂, Y₃ và Y₄ như được xác định theo điểm 1, và R₂₉ là hydro hoặc nhóm bảo vệ N,

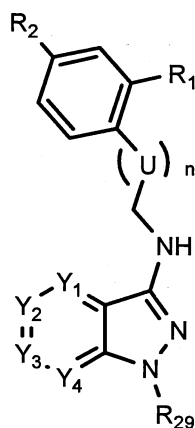
phản ứng amin hóa khử với aldehyt có công thức (D):



(D)

trong đó, R₁, R₂, U và n như được xác định theo điểm 1,

để thu được hợp chất có công thức (E):



(E)

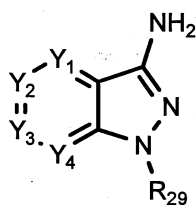
trong đó, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, R₁, R₂, U và n như được xác định theo điểm 1 và R₂₉ như nêu trên,

(b2) khi R_{29} là nhóm bảo vệ N thì khử bảo vệ nguyên tử nitơ mang R_{29} và tùy ý thay thế nguyên tử nitơ liên kết với V bằng R_3 không phải là H của hợp chất có công thức (E) thu được ở bước (a2) để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó, V là CH_2 , và

(c2) tùy ý cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ được dùng hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được dùng để thu được muối được dùng của hợp chất này.

20. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó V là $C(O)$ hoặc $C(S)$, n bằng 1 và U là NH, bao gồm các bước liên tiếp sau:

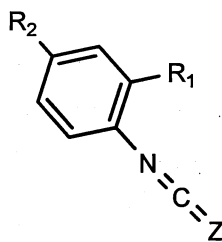
(a3) cho hợp chất có công thức (A):



(A)

trong đó, Y_1 , Y_2 , Y_3 và Y_4 như được xác định theo điểm 1, và R_{29} là hydro hoặc nhóm bảo vệ N,

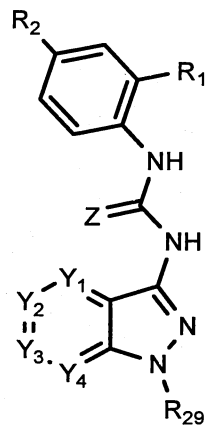
ghép cặp với hợp chất có công thức (F):



(F)

trong đó, R_1 và R_2 như được xác định theo điểm 1 và Z là O hoặc S,

để thu được hợp chất có công thức (G):



(G)

trong đó, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, R_1 và R_2 như được xác định theo điểm 1, R_{29} và Z như nêu trên,

(b3) khi R_{29} là nhóm bảo vệ N thì khử bảo vệ nguyên tử nitơ mang R_{29} và tùy ý thay thế nguyên tử nitơ liên kết với V bằng R_3 không phải là H của hợp chất có công thức (G) thu được ở bước (a3) để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó, V là C(O) hoặc C(S), n bằng 1 và U là NH, và

(c3) tùy ý cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ được dùng hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được dùng để thu được muối được dùng của hợp chất này.