(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) **1-0021758**

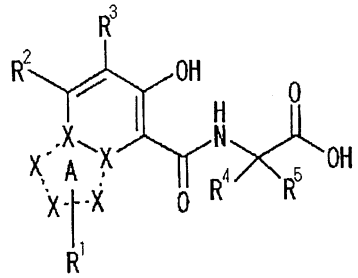
(51)[7] **C07D 471/04**, A61K 31/437, A61P 7/06, 43/00

(13) **B**

(21) 1-2012-00259
(22) 16.07.2010
(86) PCT/JP2010/062037 16.07.2010
(87) WO2011/007856 20.01.2011
(30) 2009-169565 17.07.2009 JP
61/273,127 30.07.2009 US
(45) 25.09.2019 378
(43) 27.08.2012 293
(73) JAPAN TOBACCO INC. (JP)
2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422, Japan
(72) MITANI, Ikuo (JP), OGOSHI, Yosuke (JP), MATSUI, Takuya (JP), YOKOTA, Masahiro (JP), TERASHITA, Masakazu (JP), MOTODA, Dai (JP), UEYAMA, Kazuhito (JP), ABE, Hiroyuki (JP), HOTTA, Takahiro (JP), ITO, Takashi (JP)
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) HỢP CHẤT TRIAZOLOPYRIDIN CÓ HOẠT TÍNH LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROLYL HYDROXYLAZA, DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất triazolopyridin có hoạt tính ức chế prolyl hydroxylaza và có khả năng kích thích sản sinh erythropoietin. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức [I]:



[I]

trong đó mỗi biến là như được xác định trong bản mô tả, hoặc các muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó, cũng như hợp chất chứa chất ức chế prolyl hydroxylaza hoặc chất kích thích tạo erythropoietin. Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế prolyl hydroxylaza và có khả năng kích thích sản xuất erythropoietin, và được sử dụng làm thuốc điều trị hoặc dự phòng cho nhiều loại bệnh và bệnh lý (rối loạn) do giảm sản xuất erythropoietin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất triazolopyridin có hoạt tính ức chế prolyl hydroxylaza (sau đây gọi tắt là "PHD") và khả năng kích thích sản sinh erythropoietin (sau đây gọi tắt là "EPO"). Sáng chế cũng đề cập tới chất ức chế prolyl hydroxylaza (sau đây gọi tắt là "chất ức chế PHD") và thuốc kích thích sản sinh erythropoietin (sau đây gọi tắt là "thuốc sản sinh EPO"), mỗi thành phần đều chứa hợp chất triazolopyrindin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

EPO là hocmon thúc đẩy sự tăng trưởng của tế bào hồng cầu bao gồm 165 axit amin. EPO chủ yếu được sản xuất trong thận và một phần trong gan, sự sản xuất này tăng lên trong điều kiện nồng độ oxy thấp.

Tình trạng thiếu máu liên quan đến các tình trạng biểu thị nồng độ thấp của tế bào hồng cầu và hemoglobin trong máu. Các triệu chứng này được bắt nguồn từ tình trạng thiếu oxy do giảm số lượng các tế bào hồng cầu, hoặc thay đổi về động lực tuần hoàn do nhịp thở tăng và tần suất co tim để bù đắp cho sự thiếu hụt oxy, bao gồm "dấu hiệu bị bệnh thông thường", "dễ mệt mỏi", "nhịp thở ngắn", "đánh trống ngực", "nặng đầu", "chóng mặt", "da xấu", "cứng khớp vai", "khó khăn trong việc thức dậy vào buổi sáng" và các triệu chứng khác.

Nguyên nhân của bệnh thiếu máu chủ yếu được chia thành sự sản xuất giảm, sự tiêu hủy mạnh, sự giảm mạnh của các tế bào hồng cầu, và thiếu máu bao gồm thiếu máu do bất thường để tạo huyết trong tủy xương, thiếu máu do thiếu sắt, vitamin B12 hoặc axit folic, chảy máu trong tai nạn hoặc phẫu thuật, thiếu máu liên quan đến viêm mãn tính (bệnh tự miễn, khối u ác tính, bệnh mãn tính truyền qua đường, huyết tương tế bào dyscrasia, v.v), thiếu máu liên quan với các bệnh nội tiết (suy giáp, hội chứng tự miễn dịch polyglandula, bệnh đái tháo đường loại IA, rối loạn xuất huyết tử cung, v.v), thiếu máu liên quan với suy tim mãn tính, thiếu máu liên quan với loét, ung nhọt, thiếu máu liên quan với các bệnh về gan, thiếu máu do già yếu, thiếu máu do tác dụng của thuốc, thiếu máu thận (thiếu máu liên quan đến suy thận), thiếu máu kết hợp với liệu

pháp hóa học, và tương tự.

Năm 1989, việc điều chế gen tái tổ hợp ở người EPO được sự chấp thuận của Cục Quản lý thực phẩm và y dược Mỹ (FDA) để ứng dụng trong bệnh thiếu máu thận, thiếu máu liên quan với điều trị AZT cho các bệnh nhân HIV, thiếu máu liên quan đến điều trị tác nhân cho các bệnh nhân ung thư, hoặc sự giảm khối lượng máu truyền cho bệnh nhận sau một ca phẫu thuật. Thêm vào đó, ứng dụng này đã được lan rộng cho cả trường hợp thiếu máu do sinh non và các trường hợp khác.

Bệnh thiếu máu thận được điều trị bằng thuốc kích thích sự tạo hồng cầu (ESA). Thiếu máu thận chủ yếu là do giảm sản xuất EPO trong các tế bào khe trong vùng ngoại vi tiểu quản của thận. Đây là một ứng dụng mà trong đó các gen tái tổ hợp erythropoietin ở người thường được sử dụng để bổ sung EPO. Erythropoietin tái tổ hợp gen ở người đã làm giảm rõ rệt số lượng bệnh nhân cần truyền máu định kỳ, cải thiện các triệu chứng khác nhau liên quan với bệnh thiếu máu và rất nhiều đóng góp to lớn vào việc cải thiện ADL (hoạt động của cuộc sống hàng ngày) và QOL (chất lượng của cuộc sống). Mặt khác, là một chế phẩm sinh học, nó có giá cao và cũng đòi hỏi chi phí y tế cao. Ngoài ra, dược phẩm này có thời gian bán hủy ngắn trong máu và yêu cầu phải tiêm vào tĩnh mạch mỗi tuần 2 đến 3 lần từ các mạch chạy thận ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Do đó, tần suất tiêm cần phải được giảm để ngăn ngừa các tai nạn y tế, và cũng là để giảm số lượng thực hành y tế và chất thải. Hơn nữa, đối với các bệnh nhân thẩm phân phúc mạc và bệnh nhân suy thận trong kỳ tiền chạy thận, việc tiêm dưới da tạo ra được thời gian dài hơn thời hạn đã được sử dụng, một lần trong một hoặc hai tuần sau khi tiêm vẫn còn hiệu lực. Trong trường hợp này, bệnh nhân thường thấy không thoải mái khi cần phải đi đến bệnh viện chỉ để tiêm erythropoietin tái tổ hợp gen ở người.

Thêm vào đó, để dược phẩm chữa bệnh EPO có thời gian bán hủy dài hơn trong máu bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da, dược phẩm này đã được phát triển với việc sửa đổi EPO bằng cách thêm vào một chuỗi đường hoặc chuỗi PEG mới. Tuy nhiên, kể từ khi tiến hành tiêm thì việc dùng ESA bằng đường uống được ưa chuộng hơn để ngăn chặn các tai nạn y tế và giảm sự lo lắng cho bệnh nhân.

Thêm vào đó, ESA dùng bằng đường miệng dự kiến sẽ được áp dụng cho phạm vi điều trị rộng hơn, không chỉ cho bệnh thiếu máu thận mà còn thiếu máu do các nguyên nhân khác nhau gây ra.

Là một phân tử tiêu biểu kích thích quá trình phiên mã của EPO, nhân tố kích thích cho tình trạng thiếu oxy (sau đây được gọi là "HIF") có thể được đề cập. HIF là một protein bao gồm một heterodim có oxy quy định tiểu đơn vị α và thể hiện tiểu đơn vị β, prolin trong các tiểu đơn vị α đã được hydroxy hóa bằng prolyl hydroxylaza (PHD) với sự có mặt của oxy, tiểu đơn vị α tạo thành được liên kết với protein Von Hippel-Lindau (VHL) và có mặt ở khắp mọi nơi. Tuy nhiên, kể từ khi tiểu đơn vị α không bị đưa vào thủy phân bởi PHD trong điều kiện oxy thấp thì nó không tồn tại nhiều nhưng được liên kết với một yếu tố đáp ứng tình trạng thiếu oxy trong nội nhân (HRE) để thúc đẩy phiên mã của EPO thể hiện ở đầu ra của HIF. Vì vậy, sự ức chế hoạt động của PHD dẫn đến sự xuất hiện hạn chế và ổn định của HIF. Do đó, việc sản xuất EPO được tăng lên.

Ví dụ về các bệnh được mong đợi là sẽ được cải thiện bằng cách ức chế PHD để ổn định HIF bao gồm bệnh thiếu máu tim cục bộ (đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, v.v.), rối loạn mạch máu não do thiếu máu cục bộ (nhồi máu não, tắc mạch máu não, các bệnh thiếu máu não tạm thời, v.v.), các bệnh suy thận mãn tính (thận thiếu máu cục bộ, rối loạn ống dẫn thận, v.v.), các biến chứng đái tháo đường, sự suy yếu nhận thức (mất trí nhớ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, v.v.) và các bệnh tương tự.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm có hoạt tính ức chế prolyl hydroxylaza (PHD). Ngoài ra, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm có khả năng sản xuất EPO.

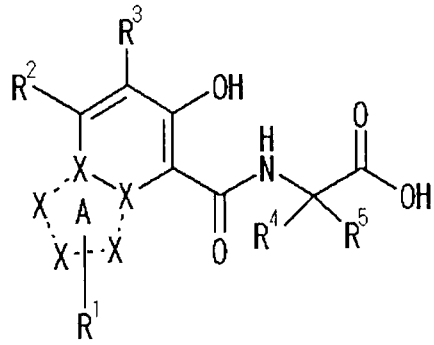
Kết quả thu được từ các nghiên cứu trước đây cho thấy, rõ ràng rằng dược phẩm ức chế prolyl hydroxylaza (PHD) có tác dụng thúc đẩy sản xuất erythropoietin (EPO) và có hiệu quả trong việc dự phòng hoặc điều trị nhiều loại bệnh tật và bệnh lý (rối loạn) gây ra giảm sản xuất EPO, đặc biệt là đối với điều trị thiếu máu.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra hợp chất có hoạt tính ức chế prolyl hydroxylaza (PHD) và có khả năng kích thích sản sinh EPO, và hoàn thiện sáng chế này.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến:

[1] Hợp chất có công thức sau [I] (sau đây được gọi là "hợp chất theo sáng chế") hoặc

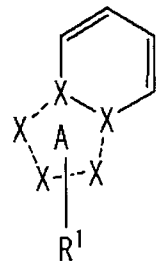
muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó:



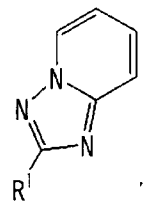
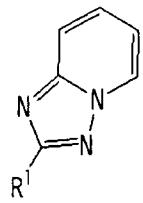
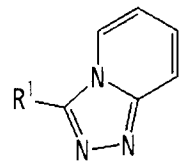
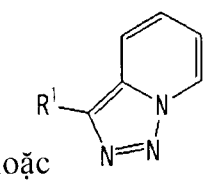
[I]

trong đó:

công thức cấu tạo thành phần:



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:


,

,

hoặc


R^1 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-6},

(3) nhóm aryl C_{6-14},

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8},

(5) nhóm C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl, hoặc

(6) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl;

R^2 là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-10},

(3) nhóm aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác được chọn từ nhóm B sau đây,

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác được chọn từ nhóm B sau đây,

(5) nhóm xycloalkenyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác được chọn từ nhóm B sau đây,

(6) nhóm heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B sau đây (trong đó ngoài nguyên tử cacbon, các heteroaryl có 1 đến 6 nguyên tử khác được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh),

(7) nhóm alkyl C_{6-14} aryl- C_{1-6} (trong đó aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 nhóm thế tùy ý được chọn từ nhóm B sau đây), hoặc

(8) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl (trong đó xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B sau đây;

R^3 là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm alkyl C_{1-6},

(4) nhóm aryl C_{6-14},

(5) nhóm xycloalkyl C_{3-8}, hoặc

(6) nhóm C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nhóm alkyl C_{1-6},

nhóm B:

(a) nguyên tử halogen,

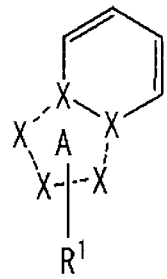
(b) nhóm alkyl C_{1-6},

(c) nhóm xycloalkyl C_{3-8},

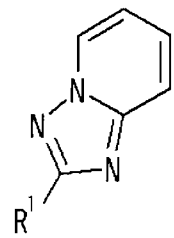
(d) nhóm xyano, và

(e) nhóm halo- C_{1-6} alkyl.

[2] Hợp chất theo mục [1] nêu trên trong đó công thức cấu tạo thành phần:



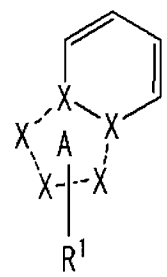
là nhóm có công thức sau



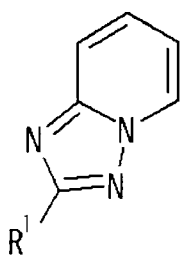
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[3] Hợp chất theo mục [1] nêu trên,

trong đó công thức cấu tạo thành phần:

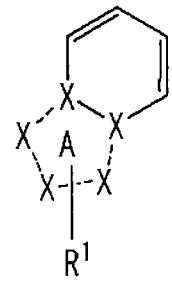


là nhóm có công thức sau

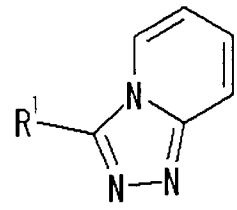


hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[4] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó công thức cấu tạo thành phần:

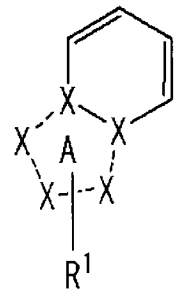


là nhóm có công thức sau

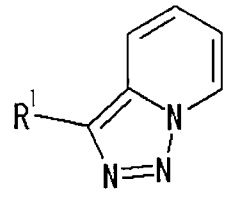


hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[5] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó công thức cấu tạo thành phần:



là nhóm có công thức sau



hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[6] Hợp chất theo mục bất kỳ từ [1] đến [5] nêu trên, trong đó R^4 và R^5 đều là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[7] Hợp chất theo mục bất kỳ từ [1] đến [5] nêu trên, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[8] Hợp chất theo mục bất kỳ từ [1] đến [5] nêu trên, trong đó R^1 là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[9] Hợp chất theo mục bất kỳ từ [1] đến [5] nêu trên, trong đó R^2 là

(1) nhóm alkyl C_{1-10},

(2) nhóm aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác được chọn từ nhóm B nêu trên,

(3) nhóm C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl (trong đó aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác được chọn từ nhóm B nêu trên, hoặc

(4) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl (trong đó xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác được chọn từ nhóm B được đề cập ở trên, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó),

[10] Hợp chất theo mục [2] nêu trên, trong đó R^4 và R^5 đều là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[11] Hợp chất theo mục [10] nêu trên, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

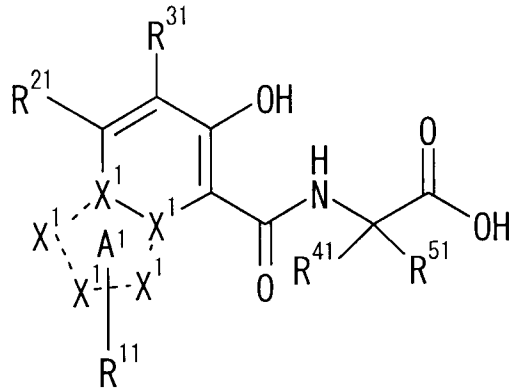
[12] Hợp chất theo mục [11] nêu trên, trong đó R^1 là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[13] Hợp chất theo mục [12] nêu trên, trong đó R^2 là

(1) nhóm alkyl C_{1-10}

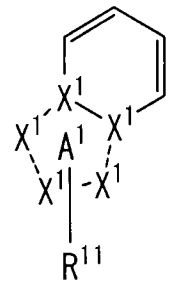
(2) nhóm C_{6-14} aryl – C_{1-6} alkyl (trong đó aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên), hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó,

[14] Hợp chất có công thức sau [I-1] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó:

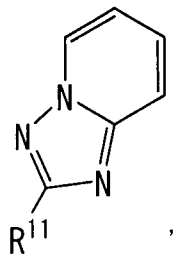
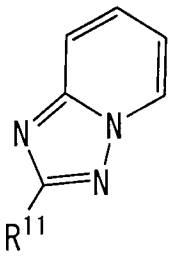
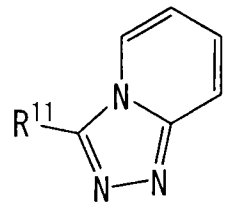
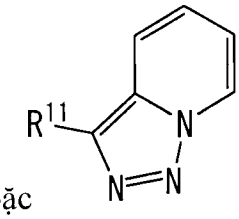


[I-1]

trong đó công thức cấu tạo thành phần:



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:


,

,

và hoặc


R^{11} là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-6},

(3) nhóm phenyl,

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-6},

(5) nhóm phenyl- C_{1-6} alkyl,

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl,

R^{21} là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-10},

(3) nhóm phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B,

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8},

(5) nhóm xycloalkenyl C_{3-8},

(6) nhóm thienyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B,

(7) nhóm phenyl- C_{1-6} alkyl (trong đó phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác được chọn từ nhóm B), hoặc

(8) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl;

R^{31} là:

(1) nguyên tử hydro

(2) nguyên tử halogen

(3) nhóm alkyl C_{1-6}

(4) nhóm phenyl

(5) nhóm xycloalkyl C_{3-8}

(6) nhóm phenyl- C_{1-6} alkyl, và

mỗi R^{41} và R^{51} độc lập là:

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nhóm alkyl C_{1-6}

nhóm B:

(a) nguyên tử halogen

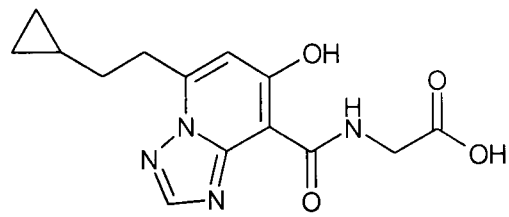
(b) nhóm alkyl C_{1-6}

(c) nhóm xycloalkyl C_{3-8}

(d) nhóm xyano, và

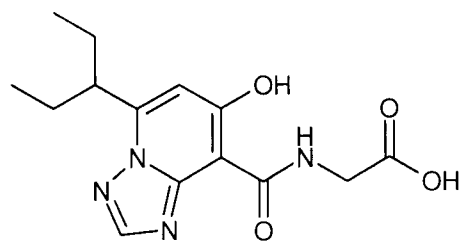
(e) nhóm halo- C_{1-6} alkyl.

[15] Hợp chất có công thức sau:



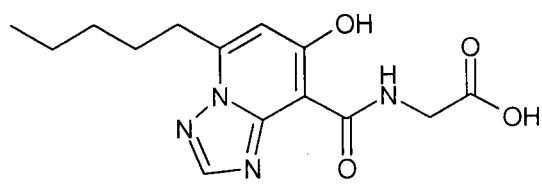
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[16] Hợp chất có công thức sau:



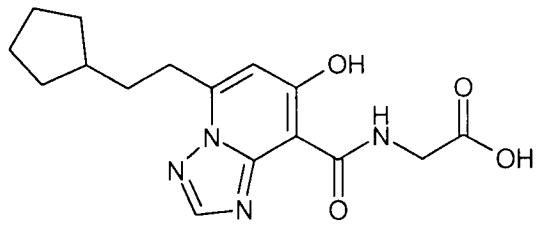
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[17] Hợp chất có công thức sau:



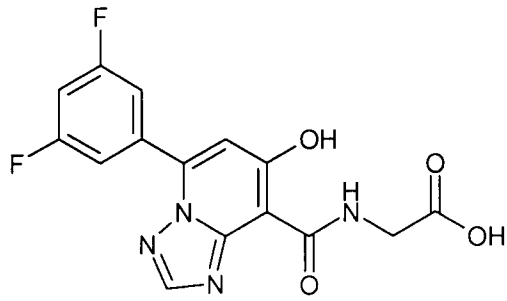
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[18] Hợp chất có công thức sau:



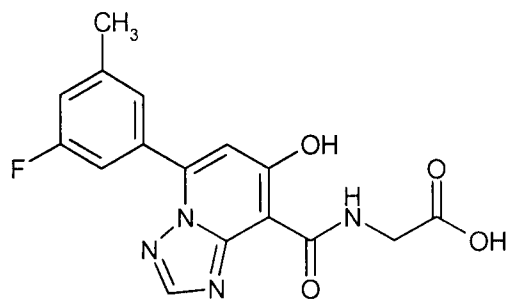
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[19] Hợp chất có công thức sau:



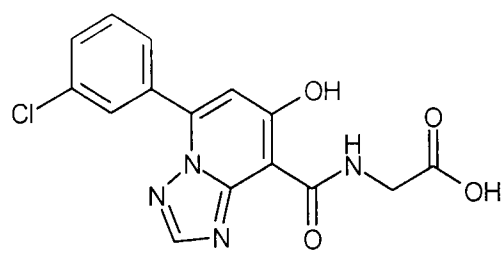
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[20] Hợp chất có công thức sau:



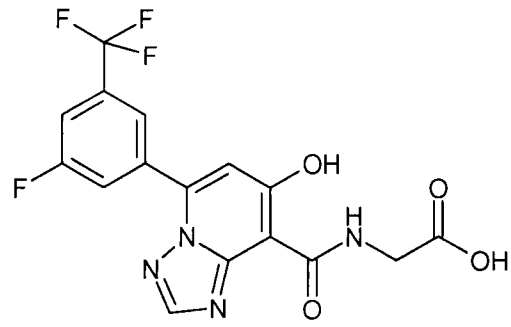
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[21] Hợp chất có công thức sau:



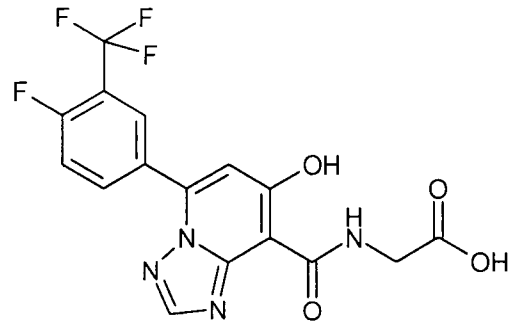
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[22] Hợp chất có công thức sau:



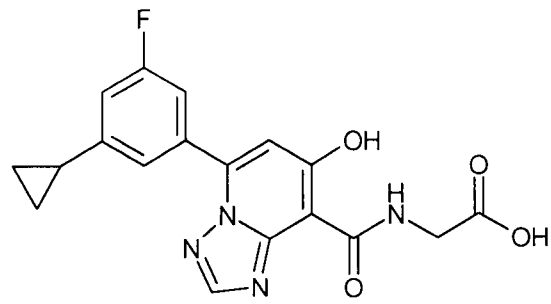
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[23] Hợp chất có công thức sau:



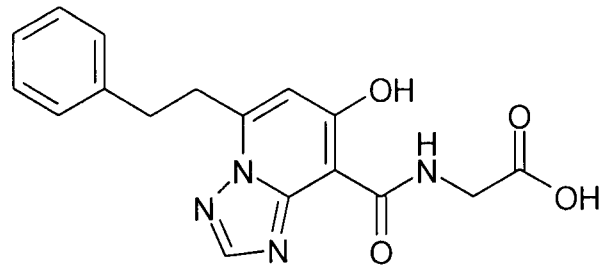
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[24] Hợp chất có công thức sau:



hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[25] Hợp chất có công thức sau:



hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[26] Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25], hoặc các muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó, hoặc các chất mang dược dụng (sau đây được gọi là "dược phẩm theo sáng chế").

[27] Chất ức chế hydroxylaze prolyl bao gồm các hợp chất theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25], hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[28] Thuốc sản sinh erythropoietin bao gồm các hợp chất theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[29] Thuốc điều trị bệnh thiếu máu chứa các hợp chất theo bất kỳ điểm nào từ [1] đến [25], hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[30] Thuốc điều trị bệnh thiếu máu cho bệnh thiếu máu thận chứa các hợp chất theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[31] Phương pháp sản xuất chất ức chế hydroxyla prolyl bao gồm bước phối trộn hợp chất dựa theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25], hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó với chất mang/tá dược dược dụng.

[32] Phương pháp điều chế thuốc kích thích sản sinh erythropoietin bao gồm bước phối trộn hợp chất dựa theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25], hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó với chất mang/tá dược dược dụng.

[33] Phương pháp sản xuất thuốc điều trị bệnh thiếu máu bao gồm bước phối trộn hợp chất dựa theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25], hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó với chất mang/tá dược dược dụng.

[34] Phương pháp sản xuất thuốc điều trị bệnh thiếu máu thận bao gồm bước phối trộn hợp chất dựa theo điểm bất kỳ từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó với chất mang/tá dược dược dụng.

[35] Sáng chế cũng mô tả phương pháp để ức chế prolyl hydroxylaza, bao gồm sử dụng có hiệu quả tổng số lượng hợp chất đã được mô tả trong bất kỳ đề cập nào theo [1] đến [25] nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó đối với động vật có vú.

[36] Sáng chế cũng mô tả phương pháp kích thích sản sinh erthropoietin, bao gồm sử dụng có hiệu quả tổng số lượng hợp chất đã được mô tả trong bất kỳ đề cập nào theo [1] đến [25] nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó đối với động

vật có vú.

[37] Dược phẩm điều trị bệnh thiếu máu cho động vật có vú, chứa lượng có tác dụng hợp chất đã được mô tả theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25] nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[38] Dược phẩm điều trị bệnh thiếu máu thận cho động vật có vú, chứa lượng có tác dụng hợp chất đã được mô tả theo điểm bất kỳ từ [1] đến [25] nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

[39] Gói thương phẩm bao gồm dược phẩm theo điểm [26] và các chỉ dẫn sử dụng kèm theo nêu rõ rằng các dược phẩm có thể hoặc nên được sử dụng để điều trị hoặc dự phòng cho bệnh thiếu máu và thiếu máu thận.

[40] Bộ kit bao gồm dược phẩm theo điểm [26] nêu trên và các chỉ dẫn sử dụng kèm theo nêu rõ rằng các dược phẩm có thể hoặc nên được sử dụng để điều trị hoặc dự phòng cho bệnh thiếu máu hoặc thiếu máu thận.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa về mỗi nhóm thế hoặc mỗi gốc thế được sử dụng trong mô tả như sau.

"Nguyên tử halogen" là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iốt.

"Nhóm alkyl C_{1-10}" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 1 đến 10, tốt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 1 đến 7. Ví dụ, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, nhóm isopentyl, nhóm tert-pentyl, nhóm etylpropyl, nhóm neopentyl, nhóm hexyl, nhóm 2-etylbutyl, nhóm 3,3-dimetylbutyl, nhóm 3,3-dimetylpentyl, nhóm heptyl, nhóm octyl, nhóm nonyl, nhóm dexyl và các nhóm tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm alkyl C_{1-6}" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 1 đến 6, tốt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 1 đến 3. Ví dụ, điển hình như "nhóm alkyl C_{1-10}" đã được đề cập ở trên và có số cacbon từ 1 đến 6 có thể được đề cập.

"Nhóm alkyl C_{1-3}" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 1 đến 3. Ví dụ, điển hình là nhóm alkyl nêu trên và số cacbon từ 1 đến 3 có thể được

đề cập.

"Nhóm aryl C_{6-14}" là nhóm hydrocacbon thơm có số cacbon từ 6 đến 14. Ví dụ, nhóm phenyl, nhóm naphthyl, nhóm anthryl, nhóm indenyl, nhóm azulenyl, nhóm florenyl, nhóm phenanthryl, nhóm pentalenyl và các nhóm tương tự có thể được đề cập, với tốt hơn là nhóm phenyl.

"Nhóm xycloalkyl C_{3-8}" là nhóm xycloalkyl bão hòa có số cacbon từ 3 đến 8, tốt hơn nếu là 3 đến 5, ví dụ, nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm xyclooctyl và các nhóm tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm xycloalkyl C_{3-5}" là nhóm xycloalkyl bão hòa có số cacbon từ 3 đến 5. Ví dụ, điển hình như "nhóm xycloalkyl C_{3-8}" đã được đề cập ở trên và các nhóm có số cacbon từ 3 đến 5 có thể được đề cập.

"Nhóm alkyl C_{6-14} aryl- C_{1-6}" là một nhóm alkyl C_{6-14} aryl- C_{1-6} trong đó gốc aryl C_{6-14} là "nhóm aryl C_{6-14}" đã định nghĩa ở trên và một nửa alkyl C_{1-6} đó là "nhóm alkyl C_{1-6}" được định nghĩa ở trên, với ưu tiên cho nhóm alkyl C_{6-14} aryl- C_{1-6}, trong đó phần alkyl C_{1-6} là chuỗi mạch thẳng của nhóm alkyl C_{1-6}. Ví dụ về các nhóm alkyl C_{6-14} aryl- C_{1-6} bao gồm nhóm phenylmetyl, nhóm phenyletyl, nhóm phenylpropyl, nhóm phenylbutyl, nhóm phenylpentyl, nhóm phenylhexyl, nhóm naphthylmetyl, nhóm naphthyletyl, nhóm naphthylpropyl, nhóm naphthylbutyl, nhóm naphthylpentyl, nhóm naphthylhexyl, nhóm anthrylmetyl, nhóm indenylmetyl, nhóm azulenylmetyl, nhóm fluorenylmetyl, nhóm phenanthrylmetyl, nhóm pentalenylmetyl và các nhóm tương tự.

"Nhóm alkyl C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6}" là nhóm alkyl C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} trong đó gốc xycloalkyl C_{3-8} là "nhóm xycloalkyl C_{3-8}" đã định nghĩa ở trên và phần nửa nhóm alkyl C_{1-6} là "nhóm alkyl C_{1-6}" được định nghĩa ở trên. Ví dụ, của nó bao gồm nhóm xyclopropylmetyl, nhóm xyclopropyletyl, nhóm xyclopropylpropyl, nhóm xyclopropylbutyl, nhóm xyclopropylpentyl, nhóm xyclopropylhexyl, nhóm xyclobutylmetyl, nhóm xyclobutyletyl, nhóm xyclobutylpropyl, nhóm xyclobutylbutyl, nhóm xyclobutylpentyl, nhóm xyclobutylhexyl, nhóm xyclopentylmetyl, nhóm xyclopentyletyl, nhóm xyclopentylpropyl, nhóm xyclopentylbutyl, nhóm xyclopentylpentyl, nhóm xyclopentylhexyl, nhóm xyclohexylmetyl, nhóm xyclohexyletyl, nhóm xyclohexylpropyl, nhóm xyclohexylbutyl, nhóm xyclohexylpentyl, nhóm xyclohexylhexyl, nhóm xycloheptylmetyl, nhóm

xycloheptyletyl, nhóm xycloheptylpropyl, nhóm xycloheptylbutyl, nhóm xycloheptylpentyl, nhóm xycloheptylhexyl, nhóm xyclooctylmetyl, nhóm xyclooctyletyl, nhóm xyclooctylpropyl, nhóm xyclooctylbutyl, nhóm xyclooctylpentyl, nhóm xyclooctylhexyl và nhóm tương tự.

"Nhóm xycloalkenyl C_{3-8}" là nhóm xycloalkenyl có số cacbon từ 3 đến 8 và chứa ít nhất một, tốt hơn là 1 hoặc 2 liên kết đôi. Ví dụ, nhóm xyclopropenyl, nhóm xyclobutenyl, nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclopentadienyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm xyclohexadienyl (nhóm 2,4-xyclohexadien-1-YL, nhóm 2,5-xyclohexadien-1-YL, v.v.), nhóm xycloheptenyl, nhóm xyclooctenyl và các nhóm tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm heteroaryl" là nhóm dị vòng thơm, như một nguyên tử dạng vòng bên ngoài nguyên tử cacbon, có 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ các nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, trong đó có 3 đến 14 nguyên tử cấu thành trong vòng, bao gồm cả vòng đơn và vòng hợp nhất.

"Nhóm heteroaryl vòng đơn" là nhóm heteroaryl vòng đơn có 1 đến 4 nguyên tử khác loại, ví dụ, nhóm thienyl (ví dụ, thiophen-2-YL, thiophen-3-YL), nhóm furyl (ví dụ, furan2-YL, furan-3-YL, v.v.), nhóm pyrolyl (ví dụ, nhóm 2-pyrolin-1-YL, 3-pyrolin-3-YL, v.v.), nhóm oxazolyl (ví dụ, oxazol-2-YL, oxazol-4-YL, oxazol-5-YL, v.v.), nhóm isoxazolyl (ví dụ, isoxazol-3-YL, isoxazol-4-YL, isoxazol-5-YL, v.v.), nhóm thiazolyl (ví dụ, thiazol-2-YL, thiazol-4-YL, thiazol-5-YL), nhóm isothiazolyl (ví dụ, như, isothiazol-3-YL, isothiazol-4-YL, isothiazol-5-YL), nhóm imidazolyl (ví dụ, imidazol-1-YL, 1H-imidazol-2-YL, 1H-imidazol-4-YL, v.v.), nhóm (ví dụ, pyrazol-1-YL, 1H-pyrazol-3-YL, 2H pyrazolyl-pyrazol-3-YL, 1H-pyrazol-4-YL, v.v.), nhóm oxadiazolyl (1,3,4-oxadiazol-2-YL, 1,2,3 oxadiazol,-4-YL, 1,2,3-oxadiazol-5-YL, 1,2,4 oxadiazol,-3-YL, 1,2,4 oxadiazol,-5-YL, 1,2,5-oxadiazol-3-YL, v.v.), nhóm thiadiazolyl (ví dụ 1,3,4-thiadiazol-2-YL, 1,2,3-thiadiazol-4-YL, 1,2,3-thiadiazol-5-YL, 1,2,4 thiadiazol,-3-YL, 1,2,4-thiadiazol-5-YL, 1,2,5-thiadiazol-3-YL, v.v.), nhóm triazolyl (ví dụ, như 1,2,4-triazol-3-YL, 1,2,4-triazol-1-YL, 1,2,3-triazol-1-YL, 1,2,3-triazol-2-YL, 1,3,4-triazol-1-YL, v.v.), nhóm tetrazolyl (ví dụ, tetrazol-1-YL, tetrazol-2-YL,-tetrazol 1H-5-YL, 2H-tetrazol-5-YL, v.v.), nhóm pyridyl (ví dụ, pyridin-2-YL, pyridin-3YL, pyridin-4-YL), nhóm pyrimidinyl (ví dụ, pyrimidin-2-YL, pyrimidin-4-YL, pyrimidin-5-YL, v.v.), nhóm pyridazinyl (ví dụ, pyridazin-3-YL, pyridazin-4-

YL), nhóm pyrazinyl (ví dụ, pyrazin-2-YL, v.v.), nhóm triazinyl (ví dụ 1,3,5-triazin-2-YL) và các loại tương tự có thể được đề cập.

Các ví dụ về "nhóm heteroaryl hợp nhất" bao gồm nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinazolinyl, nhóm quinoxalyl, nhóm phthalazinyl, nhóm cinnolinyl, nhóm naphthyridinyl, nhóm indolyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm indolinyl, nhóm benzofuranyl, nhóm benzothienyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzodioxinyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm tetrahydroquinolyl, nhóm dihydrobenzofuranyl, nhóm dihydrobenzothienyl, nhóm dihydrobenzodioxinyl, nhóm indenothiazolyl, nhóm tetrahydrobenzothiazolyl, 5, nhóm 7-dihydropyrolo [3,4-d] pyrimidinyl, nhóm 6,7-dihydro-5H-xyclopentapyrimidinyl, nhóm imidazo [2,1-b] thiazolyl, nhóm pteridinyl, nhóm purinyl và các nhóm tương tự.

"Nhóm alkyl halo- C_{1-6}" là "nhóm alkyl C_{1-6}" được định nghĩa ở trên, nhóm này được thay thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ, nhóm cloruametyl, nhóm fluorometyl, nhóm difluorometyl, nhóm trifluorometyl, nhóm bromometyl, nhóm cloruaetyl, nhóm fluoroetyl, nhóm bromoetyl, nhóm cloruapropyl, nhóm fluoropropyl, nhóm bromopropyl và các nhóm tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm B" bao gồm các nhóm thế (a) đến (e) sau:

(a)"nguyên tử halogen" được định nghĩa ở trên,

(b)"nhóm alkyl C_{1-6}" được định nghĩa ở trên,

(c)"nhóm xycloalkyl C_{3-8}" được định nghĩa ở trên,

(d) nhóm xyano, và

(e)"nhóm alkyl halo- C_{1-6}" được định nghĩa ở trên.

"Nhóm aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B" là "nhóm aryl C_{6-14}" đã được xác định ở trên, đây là sự thế tùy ý 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau, bao gồm không thay thế nhóm aryl C_{6-14}. Các nhóm thế có thể giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ "nhóm B" được định nghĩa ở trên.

"Nhóm xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B" là "nhóm xycloalkyl C_{3-8}" đã được xác định ở trên, đây là sự thế tùy ý 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau, bao gồm không thay thế nhóm xycloalkyl C_{3-8}. Các nhóm thế có thể giống nhau hoặc khác nhau và được chọn

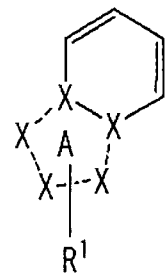
từ "nhóm B" được định nghĩa ở trên.

"Nhóm xycloalkenyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B" là "nhóm xycloalkenyl C_{3-8}" đã được xác định ở trên, đây là sự thế tùy ý 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau, bao gồm không thay thế nhóm xycloalkenyl C_{3-8}. Các nhóm thế có thể giống hoặc khác nhau và được chọn từ "nhóm B" được định nghĩa ở trên.

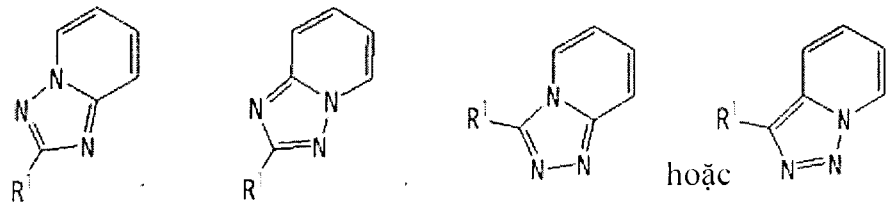
"Nhóm heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B" là "nhóm heteroaryl" đã được định nghĩa ở trên, đây là sự thế tùy ý 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau, bao gồm không thay thế nhóm heteroaryl. Các nhóm thế có thể giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ "nhóm B" được định nghĩa ở trên.

Trong các công thức [I] được đề cập ở trên, các nhóm ưu tiên được mô tả dưới đây.

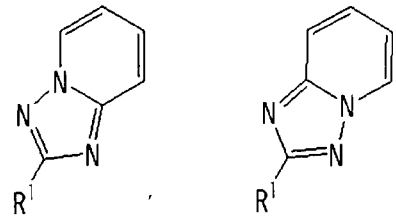
Công thức cấu tạo thành phần:



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:

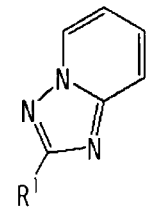


Công thức cấu tạo thành phần được ưu tiên là các nhóm có công thức:



và các công thức tương tự.

Công thức cấu tạo thành phần được ưu tiên hơn nữa là nhóm có công thức



R^1 là

(1) nguyên tử hydro

(2) nhóm alkyl C_{1-6}

(3) nhóm aryl C_{6-14}

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8}

(5) nhóm C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkyl

(6) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl

Tốt hơn R^1 là

(1) nguyên tử hydro

(2) nhóm alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl)

(3) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl)

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-5} (ví dụ, xyclopropyl)

(5) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl)- alkyl- C_{1-3} (tốt hơn là alkyl- C_{1-3} mạch thẳng, ví dụ, etyl)

(6) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclohexyl)- C_{1-3} alkyl (ví dụ, etyl), hoặc tương tự.

Tốt hơn nữa R^1 là nguyên tử hydro.

R^2 là

(1) nguyên tử hydro

(2) nhóm alkyl C_{1-10}

(3) nhóm aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên.

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên.

(5) nhóm xycloalkenyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên.

(6) nhóm heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên.

(7) nhóm aryl C_{6-14} - alkyl C_{1-6} (trong đó aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên) hoặc

(8) nhóm xycloalkyl C_{3-8} -alkyl C_{1-6} (trong đó xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên)

Tốt hơn R^2 là:

(1) nguyên tử hydro

(2) nhóm alkyl C_{1-10}

(3) nhóm aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl),

(5) nhóm xycloalkenyl C_{3-8} (ví dụ, xyclohexenyl),

(6) nhóm heteroaryl (ưu tiên nhóm vòng đơn heteroaryl, ví dụ, thienyl) được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên

(ví dụ, (a) nguyên tử hydro (ví dụ, nguyên tử clo), và

(b) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, metyl))

(trong đó heteroaryl, bên cạnh nguyên tử cacbon, có 1 đến 6 nguyên tử khác loại (ví dụ 1 đến 4) được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, oxy, và lưu huỳnh (ví dụ, nguyên tử lưu huỳnh)).

(7) nhóm aryl C_{6-14} - alkyl C_{1-6} (trong đó aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên), hoặc

(8) nhóm xycloalkyl C_{3-8} -alkyl C_{1-3} (trong đó nhóm xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác từ nhóm B đã đề cập ở trên).

Tốt hơn nữa R^2 là

(1) nhóm alkyl C_{1-10} (ví dụ, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, 1-etylpropyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylpentyl),

(2) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl) được thế tùy ý bằng 1 đến 5 (ví dụ 1 đến 3) nhóm thế giống hoặc khác được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên.

(ví dụ, (a) nguyên tử hydro (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo).

(b) nhóm alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl)

(c) nhóm xycloalkyl C_{3-5} (ví dụ, xyclopropyl).

(d) nhóm xyano, và

(e) nhóm alkyl halo- C_{1-3} (ví dụ, trifuorometyl),

(3) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl-alkyl- C_{1-6} (tốt hơn là alkyl C_{1-6} mạch thẳng, ví dụ, metyl, etyl, propyl)

(nhóm aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau (ví dụ 1 đến 3) chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên.

(ví dụ, (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo),

(b) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopropyl), và

(c) nhóm alkyl halo- C_{1-3} (ví dụ, trifluorometyl)) hoặc

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl)-alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl, etyl)

(nhóm xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên).

Tốt hơn nữa R^2 là

(1) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, butyl, pentyl, 1-etylpropyl)

(2) phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ

a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo)

b) nhóm alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl)

c) nhóm xycloalkyl C_{3-5} (nhóm xyclopropyl), và

d) nhóm halo- C_{1-3} alkyl, ví dụ, trifluorometyl,

(3) phenyletyl, hoặc

(4) xyclopentyletyl.

R^2 đặc biệt tốt hơn là butyl, phenyletyl hoặc 4-flo-3-trifloruametylphenyl.

Theo phương án khác của sáng chế, tốt hơn R^2 là:

(1) nhóm alkyl C_{1-10}, hoặc

(2) nhóm aryl C_{6-14} -alkyl C_{1-6} (trong đó aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên.

R^3 là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm alkyl C_{1-6},

(4) nhóm aryl C_{6-14},

(5) nhóm xycloalkyl C_{6-14},

(6) nhóm aryl C_{6-14} -alkyl C_{1-6}.

Tốt hơn R^3 là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, atyl, pentyl),

(4) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl),

(5) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl)-alkyl C_{1-6} (ưu tiên alkyl C_{1-6} mạch thẳng, ví dụ, etyl).

Tốt hơn nữa R^3 là nguyên tử hydro.

Mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nhóm alkyl C_{1-6}.

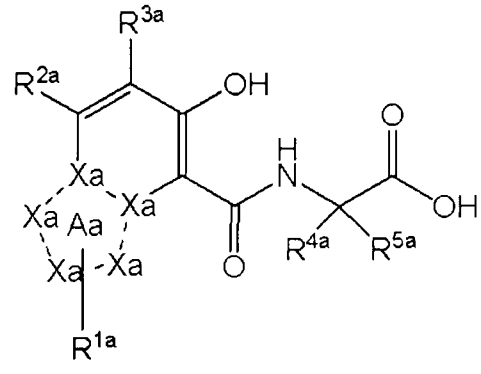
Tốt hơn, mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là

(1) nguyên tử hydro

(2) nhóm alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl).

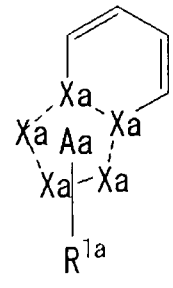
Tốt hơn nữa, mỗi nhóm R^4 và R^5 là đều là nguyên tử hydro.

Trong công thức [I], tốt hơn nữa là hợp chất có công thức [Ia] sau:

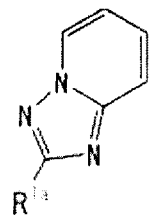
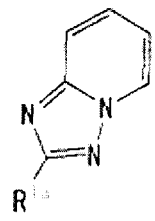
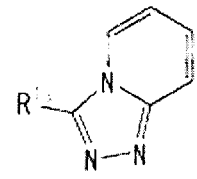
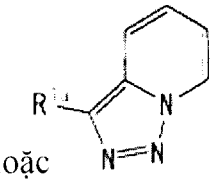


[Ia]

trong đó, công thức cấu tạo thành phần:



là nhóm có công thức sau:




hoặc


R^{1a} là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl),

(3) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, nhóm phenyl),

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-5} (ví dụ, xyclopropyl),

(5) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl)-alkyl C_{1-3} (tốt hơn là alkyl C_{1-3} mạch thẳng, ví dụ, etyl),

(6) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclohexyl-alkyl C_{1-3} (ví dụ, etyl),

R^{2a} là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-10}

(3) nhóm aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên,

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopentyl, xyclohexxyl, xycloheptyl),

(5) nhóm xycloalkenyl C_{3-8} (ví dụ, xyclohexenyl),

(6) nhóm heteroaryl (nhóm heteroaryl vòng đơn, ví dụ, thienyl) được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế (ví dụ 1) giống hoặc khác nhau đã đề cập ở nhóm B.

(ví dụ, (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), và

(b) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, metyl)

(trong đó heteroaryl bên cạnh nguyên tử cacbon có 1 đến 6 (ví dụ 1 đến 4) nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh (ví dụ, nguyên tử lưu huỳnh).

(7) nhóm aryl C^{5-14}- alkyl C_{1-6} (trong đó aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên), hoặc

(8) nhóm xycloalkyl C_{3-8} - alkyl C_{1-3} (trong đó xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau từ nhóm B đã đề cập ở trên).

R^{3a} là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, etyl, pentyl),

(4) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl), hoặc

(5) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl) alkyl C_{1-6} (tốt hơn là alkyl C_{1-6} mạch thẳng, ví dụ, etyl), và

R^{4a} và R^{5a} độc lập là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) tốt hơn nữa là nhóm alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl).

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức [1a] đề cập đến ở trên, trong đó

R^{1a} là nguyên tử hydro,

R^{2a} là

(1) nhóm alkyl C_{1-10} (ví dụ, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, 1-etylpropyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 3,3 dimetylpentyl),

(2) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl) được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác (ví dụ 1 đến 3) được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên,

(ví dụ, (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo),

(b) nhóm alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl),

(c) nhóm xycloalkyl C_{3-5} (ví dụ, xyclopropyl),

(d) nhóm xyano, và

(e) nhóm alkyl halo- C_{1-3} (ví dụ, triflometyl)

(3) nhóm aryl C_{6-14} (ví dụ, phenyl-alkyl C_{1-6} (tốt hơn là alkyl C_{1-6} mạch thẳng, ví dụ, metyl, etyl, propyl)

(nhóm aryl C_{6-14} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 (ví dụ 1 đến 4) phần tử thế chọn từ nhóm B được đề cập ở trên

(ví dụ, (a) nguyên từ halogen (ví dụ, nguyên tử alo, nguyên tử flo),

(b) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopropyl), và

(c) nhóm halo- C_{1-6} alkyl (ví dụ, triflometyl)), hoặc

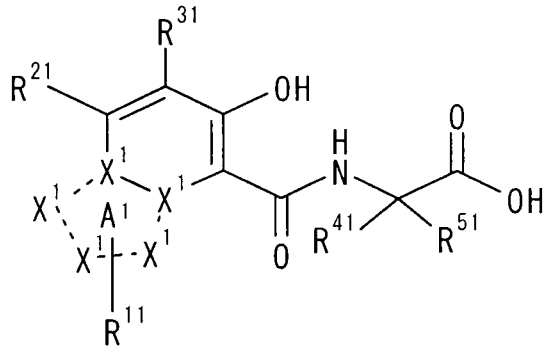
(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl0-alkyl C_{1-3} (ví dụ, metyl, etyl)

(nhóm xycloalkyl C_{3-8} được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên),

R^{3a} là nguyên tử hydro, và

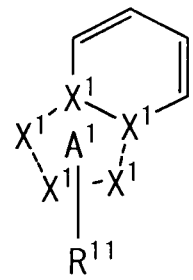
R^{4a} và R^{5a} đều là nguyên tử hydro.

Trong một phương án khác của sáng chế, từ các hợp chất có công thức [I], tốt hơn là hợp chất có công thức [I-1] sau đây:

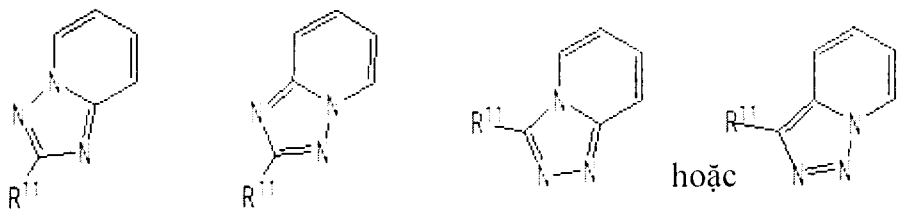


[I-1]

trong đó công thức cấu tạo thành phần:



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:



hoặc

R^{11} là

(1) nguyên tử hydro

(2) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, metyl),

(3) nhóm phenyl,

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopropyl),

(5) nhóm phenyl-C_{1-6} alkyl, hoặc

(6) nhóm xycloalkyl C_{3-8} -alkyl C_{1-6},

R^{21} là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-10} (ví dụ, etyl, m-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 1-etylpropyl, 3-metylbutyl, 2,2-isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 1-etylpropyl, 3

metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylpentyl),

(3) nhóm phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl, xyano, xyclopropyl, trifluorometyl) được chọn từ nhóm B được đề cập ở trên,

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopentyl, xyclohexxyl, xycloheptyl),

(5) nhóm xycloalkenyl C_{3-8} (ví dụ, xyclohxxenyl),

(6) nhóm thienyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau (ví dụ, nguyên tử clo, metyl) được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên,

(7) nhóm phenyl-C_{1-6} alkyl (ví dụ, phenylmetyl, phenyletyl, phenylpropyl) (trong đó phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyclopropyl, trifluorometyl) được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên, hoặc

(8) nhóm xycloalkyl C_{3-8}-alkyl C_{1-6} (ví dụ, xyclobutylmetyl, xyclopentylphenyl, xyclopentyletyl, xyclohexyletyl);

R^{31} là

(1) nguyên tử hydro

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, etyl, n-pentyl),

(4) nhóm phenyl,

(5) nhóm xycloalkyl C_{3-8}, hoặc

(6) nhóm phenyl-C_{1-6} alkyl (ví dụ, phenyletyl) và

R^{41} và R^{51} độc lập là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, metyl).

Hợp chất có công thức [I-1], tốt hơn là hợp chất trong đó

R^{11} là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, metyl),

(3) nhóm phenyl, hoặc

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopropyl),

R^{21} là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm alkyl C_{1-10} (ví dụ, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 1-etylpropyl, 3 metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylpentyl),

(3) nhóm phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl, xyano, xyclopropyl, trifluorometyl) được chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên,

(4) nhóm xycloalkyl C_{3-8} (ví dụ, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl),

(5) nhóm xycloalkenyl C_{3-8} (ví dụ, xyclohexenyl),

(6) nhóm thienyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 nhóm thế giống hoặc khác nhau (ví dụ, nguyên tử clo, metyl, chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên,

(7) nhóm phenyl- C_{1-6} alkyl (ví dụ, phenylmetyl, phenyletyl, phenylpropyl (trng đó phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyclopropyl, trifluorometyl) chọn từ nhóm B đã đề cập ở trên), hoặc

(8) nhóm xycloalkyl C_{3-8} -alkyl C_{1-6} (ví dụ, xyclobutylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclohexylmetyl,, xyclopropyletyl, xyclobutyletyl, xyclopentyletyl, xyclohexyletyl);

R^{31} là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, nguyên tử clo),

(4) nhóm phenyl, hoặc

(5) nhóm phenyl C_{1-6} alkyl (ví dụ, phenyletyl),

R^{41} và R^{51} độc lập là

(1) nguyên tử hydrom, hoặc

(2) nhóm alkyl C_{1-6} (ví dụ, metyl),

Tốt hơn nữa là, R^{11} là nguyên tử hydro, metyl, phenyl, hoặc xyclopropyl;

R^{21} là nguyên tử hydro, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 1-etylpropyl 3 metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylpentyl, phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, metyl, xyano, xyclopropyl và trifluorometyl; xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl; xyclohexenyl; thienyl được thế tùy ý từ 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ các nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyclopropyl và trifluorometyl); xyclobutylmehyl,

xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, xyclopropylehyl, xyclobutylehyl, xyclopentylehyl, hoặc xyclohexylehyl;

R^{31} là nguyên tử hydro, nguyên tử clo, etyl, n-pentyl, phenyl, hoặc phenyletyl, và

R^{41} và R^{51} độc lập là nguyên tử hydro hoặc metyl.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó, solvat là các hợp chất được mô tả trong ví dụ từ 1 đến 122 được ưu tiên, các hợp chất được mô tả trong các ví dụ 1, 2, 21, 31, 40, 44, 47, 52, 60, 74, 79, 116, 118, 119, 120, 121 và 122 được đặc biệt ưu tiên.

Muối dược dụng của hợp chất có công thức [I] có thể là bất kỳ muối nào miễn là nó tạo thành muối không độc hại với các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các muối của nó bao gồm các muối với axit vô cơ, muối với các axit hữu cơ, muối với bazơ vô cơ, muối với bazơ hữu cơ, muối với axit amin và các loại tương tự.

Các ví dụ về muối với axit vô cơ bao gồm muối với axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, acid hydrobromic và các muối khác.

Các ví dụ về muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit oxalic, axit maleic, axit citric, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit succinic, axit tactaric, axit axetic, axit trifluoroaxetic, axit gluconic, axit ascorbic, axit metanesulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluenesulfonic và các axit khác.

Các ví dụ về các muối bazơ vô cơ bao gồm muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie, muối amoni và các muối khác.

Các ví dụ về muối với bazơ hữu cơ bao gồm metylamin, dietylamin, trimetylamin, trietylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, etylenediamin, tris (hydroxymetyl) metylamin, dixyclohexylamin, N, N'dibenzyletylenediamin, guanidin, pyridin, picolin, cholin, cinchonin, meglumin và các chất khác.

Các ví dụ về muối với axit amin bao gồm các muối với lysin, acginin, axit aspactic, axit glutamic và các chất khác.

Mỗi muối có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức [I] phản ứng với một bazơ vô cơ, bazơ hữu cơ, axit vô cơ, axit hữu cơ hoặc axit amin dựa vào phương pháp đã biết.

"Solvat" là hợp chất được có công thức [I] hoặc muối dược dụng của nó trong đó phân tử dung môi được phối hợp, và cũng bao gồm các hydrat. Giống như solvat,

solvat dược dụng ưu tiên bao gồm, ví dụ, hydrat, etanolat, dimetylsulfoxidat và các chất khác có công thức [I] hoặc một muối dược dụng của nó. Ví dụ cụ thể là bao gồm hemihydrat, monohydrat, dihydrat và các monoetanolat của các hợp chất có công thức [I], monohydrat muối natri, 2/3 etanolat dihydroclorit, và các chất tương tự của các hợp chất được có công thức [I].

Solvat của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể thu được dựa vào phương pháp đã biết.

Ngoài ra, hợp chất có công thức [I] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc các solvat của nó có rất nhiều đồng phân khác nhau. Ví dụ, công thức E và công thức Z là đồng phân hình học, khi một nguyên tử cacbon không đối xứng được biểu hiện thì dựa vào đó các isome quang và diastereome cũng biểu hiện dưới dạng các đồng phân lập thể; và khi trục đối xứng được biểu hiện thì dựa vào đó các đồng phân lập thể cũng được biểu hiện. Ngoài ra các chất hỗn biến cũng có thể có mặt. Vì vậy, sáng chế này bao gồm tất cả các đồng phân và các hỗn hợp của nó.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó có thể được gắn nhãn bởi đồng vị (ví dụ 3H, ^{14}C, ^{35}S, v.v.).

Hợp chất có công thức [I] hoặc muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó tốt hơn là hợp chất đã được tinh sạch. Hợp chất có công thức [I] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó tốt hơn là mỗi hợp chất đạt tới độ tinh sạch có thể sử dụng làm sản phẩm dược.

Theo sáng chế, tiền chất có công thức [I] có thể là một dược phẩm hữu hiệu. "Tiền chất" là dẫn xuất của hợp chất sáng chế trong đó có nhóm phân hủy hóa học hoặc trao đổi chất, sau khi sử dụng các chất ban đầu có thể tái phục hồi, ví dụ, sự thủy phân, sự phân ly trong dung môi hoặc phân hủy trong điều kiện sinh lý, vốn đã đem lại hiệu quả cao. Tiền chất này chứa phức hệ không có hóa trị và muối. Ví dụ, tiền chất được sử dụng để cải thiện sự hấp thụ của thuốc qua đường miệng hoặc hướng vào gốc mục tiêu.

Các ví dụ về gốc biến đổi trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các nhóm chức năng có hoạt tính cao như nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, nhóm amin và các nhóm tương tự.

Các ví dụ cụ thể về nhóm biến đổi hydroxyl bao gồm nhóm axetyl, nhóm propiopyl, nhóm isobutyryl, nhóm pivaloyl, nhóm palmitoyl, nhóm benzoyl, 4

metylbenzoyl, nhóm dimetylcacbamoyl, nhóm dimetylaminometylcacbonyl, nhóm sulfo, nhóm alanyl, nhóm fumaryl và các nhóm tương tự. Ngoài ra, muối natri của nhóm 3 carboxybenzoyl, nhóm 2-carboxyetylcacbonyl và các nhóm tương tự có thể được đề cập.

Các ví dụ cụ thể về nhóm biến đổi carboxyl bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm pivaloyloxymetyl, nhóm carboxymetyl, nhóm dimetylaminometyl 1 - (axetyloxy) etyl, nhóm 1 - (etoxycacbonyloxy) etyl, nhóm 1 - (isopropyloxycacbonyloxy) etyl, nhóm 1 - (xyclohexyloxycacbonyloxy) etyl, nhóm (5-metyl-2-oxo-1, 3 -dioxol-4-YL) metyl, nhóm benzyl, nhóm phenyl, nhóm o-tolyl, nhóm mocpholinoetyl, nhóm N, N-dietylcacbamoylmetyl, nhóm phthalidyl và các nhóm tương tự.

Các ví dụ cụ thể về nhóm biến đổi amin bao gồm nhóm tert-butyl, nhóm docosanoyl, nhóm pivaloyloxymetyl, nhóm alanyl, nhóm hexylcacbamoyl, nhóm pentylcacbamoyl, nhóm 3-metylthio-1-nhóm propylcacbonyl (axetylamino), nhóm 1 - sulfo-1 (3 etoxy-4-hydroxyphenyl) metyl, nhóm (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-YL) metyl, nhóm (5-metyl-2-oxo- 1,3-dioxol-4-YL) metoxycacbonyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm pyrolidylmetyl và các nhóm tương tự.

Các ví dụ về "dược phẩm" bao gồm các chế phẩm dùng qua đường miệng như thuốc viên, viên nang, dạng hạt, dạng bột, viên ngậm, xi-rô, dạng sữa, dịch huyền phù, và các loại tương tự; các chế phẩm dùng ngoài như thuốc đạn, thuốc tiêm, tra mắt, nhỏ mũi, điều trị phổi và các loại tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế được sản xuất dựa theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật về điều chế dược phẩm, đó là trộn hợp chất có công thức [I] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó với một lượng thích hợp của ít nhất một loại chất mang. Trong khi các thành phần của hợp chất có công thức [I] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó thay đổi tùy thuộc các dạng điều chế, liều lượng và các điều kiện khác, ví dụ, từ 0,1 đến 100% trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Các ví dụ về "chất mang dược dụng" bao gồm cơ chất vận mang hữu cơ hoặc vô cơ thông thường được sử dụng làm nguyên liệu điều chế, ví dụ, tá dược, chất phân hủy, chất kết dính, glidant, chất bôi trơn và các chất khác để điều chế chất rắn: dung môi, tác nhân hòa tan, tác nhân tạo huyền phù, tác nhân đẳng trương, tác nhân đệm, tác nhân làm mềm và các tác nhân khác để điều chế chất lỏng. Ngoài ra, trong trường hợp

cần thiết một số phụ gia như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất màu, chất ngọt và các chất tương tự cũng được sử dụng.

Các ví dụ về "tá dược" bao gồm lactoza, sucro, D-mannitol, bột bắp D-socbitol, dextrin, xenluloza vi tinh thể, xenluloza tinh thể, carmeloza, canxi carmeloza canxi, tinh bột natri carboxymetyl, hydroxypropylxenluloza thay thế, gôm và các loại tương tự.

Các ví dụ về "chất phân hủy" bao gồm carmeloza, canxi carmeloza, natri carmeloza, tinh bột natri carboxymetyl, natri croscarmeloza, crospovidon, hydroxypropylxenluloza thay thế thấp, hydroxypropylmetylxenluloza, xenluloza tinh thể và các chất tương tự.

Các ví dụ về "chất kết dính" bao gồm hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, povidon, xenluloza tinh thể, sucroza, dextrin, tinh bột, gelatin, natri carmeloza, gôm và các chất tương tự.

Các ví dụ về "glidant" bao gồm axit silic khan nhẹ, magie stearat và các chất tương tự.

Các ví dụ về các "chất bôi trơn" bao gồm magie stearat, canxi stearat, đá vụn và các chất tương tự.

Các ví dụ về "dung môi" bao gồm nước tinh khiết, etanol, propylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu ô liu và các chất tương tự.

Các ví dụ về các "tác nhân hòa tan" bao gồm propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, triethanolamin, natri cacbonat, natri citrat và các chất tương tự.

Các ví dụ về các "tác nhân tạo huyền phù" bao gồm benzalkonium clorua, carmeloza, hydroxypropylxenluloza, propylen glycol, povidon, metylxenluloza, monostearat glycerol và các tác nhân tương tự.

Các ví dụ về các "tác nhân đẳng trường" bao gồm gluco, D-socbitol, natri clorua, D-mannitol và các tác nhân tương tự.

Các ví dụ về các "tác nhân đệm" bao gồm natri hydrogenphotphat, natri axetat, natri cacbonat, natri citrat và các tác nhân khác.

Các ví dụ về các "tác nhân làm mềm" bao gồm rượu benzyl và các loại tương tự.

Các ví dụ về "chất bảo quản" bao gồm parahydroxybenzoat etyl, clorobutanol, rượu benzyl, natri dehydroaxetat, axit sorbic và các chất tương tự.

Các ví dụ về các "chất chống oxy hóa" bao gồm natri sufit, axit ascorbic và các chất tương tự.

Các ví dụ về các "chất nhuộm màu" bao gồm các màu thực phẩm (ví dụ, thực phẩm màu đỏ số 2 hoặc 3, thực phẩm màu vàng số 4 hoặc, v.v 5), β-caroten và các chất tương tự.

Các ví dụ về các "tác nhân làm ngọt" bao gồm natri saccharin, glycyrrhizinat dikali, aspartam và các chất khác.

Các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của nó có hoạt tính sản xuất EPO do hoạt động ức chế prolyl hydroxylaza (PHD), và có thể được sử dụng dự phòng hoặc điều trị các bệnh và bệnh lý (rối loạn) khác nhau do giảm sản xuất EPO.

Các bệnh và bệnh lý (rối loạn) khác nhau do giảm sản xuất EPO, thiếu máu và các bệnh tương tự có thể được đề cập.

Nói chung, bệnh thiếu máu bao gồm thiếu máu do tạo máu bất thường trong tủy xương, thiếu máu do thiếu sắt, vitamin B12 hoặc axit folic, chảy máu trong khi bị tai nạn hoặc hoạt động, thiếu máu liên quan với chứng viêm mãn tính (bệnh tự miễn, khối u ác tính, bệnh mãn tính truyền, huyết tương tế bào dyscrasia, v.v.), thiếu máu liên quan với các bệnh nội tiết (suy giáp, hội chứng tự miễn dịch polyglandular, bệnh đái tháo đường loại IA, chảy máu tử cung bất thường, v.v), thiếu máu kết hợp với suy tim mãn tính, thiếu máu liên quan với bệnh thiếu máu, loét liên quan với bệnh gan, thiếu máu do già yếu, thiếu máu suy thận (thiếu máu liên quan với suy thận), thiếu máu do liệu pháp hóa học, và các trường hợp khác.

Các ví dụ về các bệnh được mong đợi sẽ được cải thiện bằng cách ức chế PHD để ổn định HIF bao gồm bệnh thiếu máu cục bộ tim (đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, v.v.), rối loạn mạch máu não do thiếu máu cục bộ (nhồi máu não, tắc mạch não, thiếu máu não cục bộ nhất thời, v.v.), các bệnh thận mãn tính (bệnh thận thiếu máu cục bộ, rối loạn ống thận, v.v.), các biến chứng của bệnh đái tháo đường, sựu suy yếu nhận thức (mất trí nhớ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, v.v.) và các bệnh khác.

Các chất ức chế prolyl hydroxylaza (PHD) và tác nhân sản xuất EPO theo sáng chế được ưu tiên sử dụng làm thuốc điều trị bệnh thiếu máu, cũng như là thuốc điều trị bệnh thiếu máu thận.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường uống hoặc sử dụng ngoài ruột (ví dụ, như, sử dụng tại chỗ, sử dụng tại trực tràng, tiêm tĩnh mạch, v.v.) ở người cũng như động vật có vú khác (ví dụ, như chuột, chuột, chuột đồng, chuột lang, thỏ, mèo, chó, lợn, trâu, bò, ngựa, cừu, khỉ, v.v.). Liều lượng khác nhau tùy thuộc vào mục đích sử dụng, loại bệnh, triệu chứng, liều quy định, lộ trình sử dụng và các yếu tố khác. Ví dụ, liều hàng ngày cho sử dụng qua đường miệng đối với người lớn (trọng lượng cơ thể: khoảng 60kg) thường là trong vòng khoảng 1mg đến 1g, dựa trên hợp chất theo sáng chế cũng như các thành phần hoạt động, là thành phần hoạt động. Lượng này có thể được sử dụng từ một đến vài lần.

Kể từ khi các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó ức chế PHD và dẫn đến sản xuất EPO, nó có thể được sử dụng như một thành phần hoạt tính của thuốc điều trị hoặc tác nhân dự phòng cho bệnh thiếu máu.

"Ức chế PHD" có nghĩa là ức chế đặc hiệu chức năng của prolyl hydroxylaza và loại bỏ hoặc làm suy yếu hoạt tính của nó. Ví dụ, nó có nghĩa là ức chế đặc hiệu các chức năng như enzym prolyl hydroxylaza dựa trên các điều kiện trong ví dụ, thử nghiệm 1 được đề cập dưới đây. "Ức chế PHD" cũng thường được hiểu là ức chế PHD người. Như là "chất ức chế PHD", nó được coi như "chất ức chế PHD người".

"Kích thích sản xuất EPO" có nghĩa là tăng cường sản xuất erythropoietin trong thận. Ví dụ, nó có nghĩa là kích thích sự sản xuất erythropoietin dựa trên các điều kiện trong ví dụ, thử nghiệm 2 được đề cập dưới đây. "Kích thích sản xuất EPO" cũng thường được hiểu là "kích thích sản xuất EPO người". Như là "tác nhân sản xuất EPO" nó được coi như " tác nhân tạo EPO".

Các hợp chất nêu trên có công thức [I] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại dược phẩm khác nhau (sau đây được gọi là một loại thuốc sử dụng kết hợp) theo một phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực y tế (sau đây được gọi là sử dụng kết hợp).

Thời gian sử dụng các hợp chất nêu trên có công thức [I] hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó, và thuốc sử dụng kết hợp là không giới hạn, và chúng có thể được sử dụng với mục đích như điều chế kết hợp, hoặc các chế phẩm đó có thể được sử dụng đồng thời hoặc trong khoảng thời gian nhất định. Ngoài ra, thành phần dược phẩm theo sáng chế và thuốc sử dụng kết hợp có thể được sử dụng như một thuốc chữa bệnh trong một bộ kit. Liều thuốc sử dụng kết hợp tương tự như liều lâm

sàng, và có thể được lựa chọn phù hợp theo mục đích sử dụng, triệu chứng bệnh, loại bệnh, thói quen sử dụng, lộ trình thời gian, sự kết hợp và các yếu tố khác. Các hình thức quản lý của thuốc sử dụng kết hợp bị giới hạn thời gian cụ thể, nó chỉ cần được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó.

Các ví dụ, của thuốc sử dụng kết hợp bao gồm tác nhân cho điều trị và/hoặc dự phòng bệnh thiếu máu và các bệnh tương tự, và các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp.

Các ví dụ về các "tác nhân trị liệu và/hoặc tác nhân dự phòng bệnh thiếu máu" bao gồm citrat kim loại màu, sulfat sắt và các chất khác.

Như PHD, PHD2 và PHD3 có thể được đề cập.

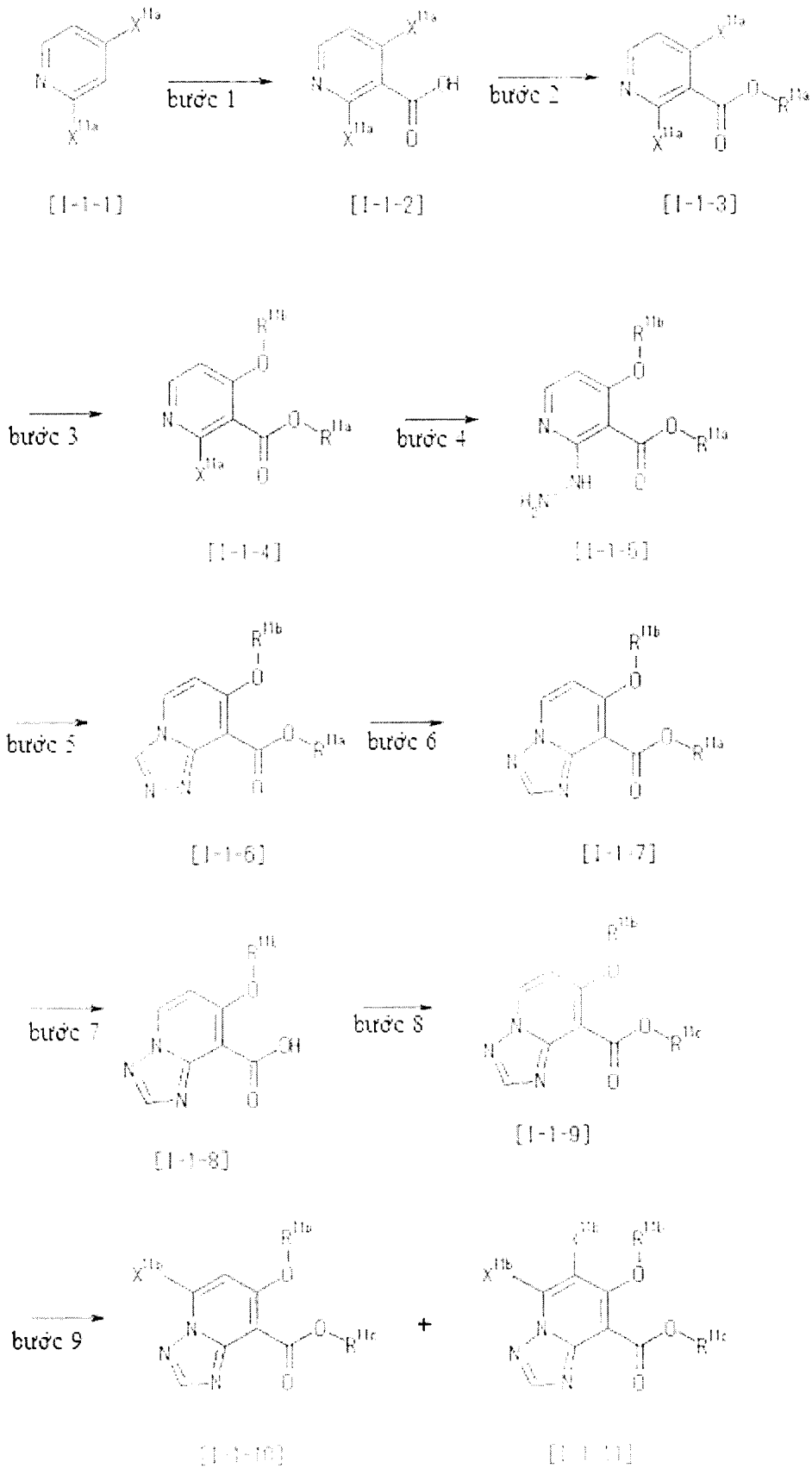
Tiếp theo, các phương pháp sản xuất các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó cũng được lý giải cụ thể. Tuy nhiên, không nhất thiết phải nói rằng sáng chế này không giới hạn với các phương pháp sản xuất đó. Đối với các hợp chất sản xuất của sáng chế hoặc muối dụng của nó, hoặc solvat của nó, thứ tự của các phản ứng có thể được thay đổi một cách thích hợp. Phản ứng có thể được bắt đầu từ gốc thay thế là hợp lý.

Ngoài ra, sự chuyển đổi nhóm thế thích hợp (chuyển đổi hoặc sửa đổi thêm các nhóm thế) có thể được chèn vào giữa các bước tương ứng. Khi một nhóm tác động chức năng được biểu hiện, sự bảo vệ và loại bỏ bảo vệ có thể được thực hiện một cách thích hợp. Hơn nữa, để thúc đẩy tốc độ phản ứng, một tác nhân khác so với tác nhân thử nghiệm có thể được sử dụng. Thêm vào đó, một hợp chất khởi động không được mô tả phương pháp sản xuất cũng xuất hiện trên thị trường hoặc có thể được điều chế dễ dàng bằng cách kết hợp các phản ứng đã biết.

Các hợp chất thu được trong mỗi bước có thể được tinh sạch bằng phương pháp thông thường như chưng cất, kết tinh, sắc ký cột và các phương pháp khác. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được áp dụng cho các bước tiếp theo mà không cần phân lập và tinh sạch.

Trong phương pháp sản xuất sau đây, "nhiệt độ phòng" có nghĩa là từ 1 đến 40°C.

Phương pháp sản xuất 1



trong đó R^{11a} và R^{11c} là các nhóm bảo vệ carboxyl nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, R^{11b} là nhóm bảo vệ hydroxyl

như nhóm axetyl, nhóm benzyl, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm trimetylsilyl, nhóm trietylsilyl, nhóm tert-butyldimetylsilyl, nhóm triisopropylsilyl, nhóm tert-butyldiphenylsilyl và các nhóm tương tự, X11a và X11b là mỗi nguyên tử halogen như nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iốt, nguyên tử flo và các nhóm tương tự, các nhóm được phép như nhóm p-toluenesulfonyloxy, nhóm metanesulfonyloxy, nhóm trifluorometanesulfonyloxy và các nhóm tương tự.

Bước 1

Hợp chất [I-1-2] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [I-1-1] vào kim loại hóa theo phương pháp thông thường, và đưa vào nhóm carboxyl bằng cách sử dụng cacbon dioxit. Sự kim loại hóa được thực hiện bởi phản ứng với thuốc thử kim loại hữu cơ như n-butyllithium, sec-butyllithium, lithium diisopropylamit, lithium bis (trimetylsilyl), amit, natri bis (trimetylsilyl), amit, kali bis (trimetylsilyl), amit, lithium amit, natri amit và các chất khác với điều kiện nhiệt độ thấp trong hexan, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,4-dioxan và các tác nhân riêng rẽ khác hoặc dung môi hữu cơ hỗn hợp của nó, sau đó tiến hành phản ứng với cacbon dioxit để tạo thành hợp chất [I-1-2].

Bước 2

Hợp chất [I-1-3] có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào nhóm carboxyl của hợp chất [I-1-2 theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi các nhóm bảo vệ là nhóm tert-butyl, hợp chất [I-1-3] có thể được thu được bởi phản ứng với tert-butyl 2,2,2-tricloruaaxetimidat trong điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao với sự có mặt của axit chẳng hạn như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, triflorua boron, triclorua boron, tribromua bron, nhôm triclorua, hydro clorua, hydro bromua, axit phosphoric, axit sulfuric, axit axetic, trifluoroaxit axetic và một số axit khác trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc sử dụng hỗn hợp dung môi của nó.

Bước 3

Hợp chất [I-1-4] có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ hydroxyl có công thức R^{11b} vào hợp chất [I-1-3] theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi một nhóm hydroxyl bảo vệ bởi nhóm benzyl được đưa vào, hợp chất [I-1-3] được phản ứng với

rượu benzyl dưới nhiệt độ thấp đến nhiệt độ cao với sự có mặt của các bazơ như trietylamin, kali tert-piperonyl, kali cacbonat, natri hydrit, n-butyllithium, lithium diisopropylamit và các chất khác trong hexan, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, toluen và các chất khác riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp dung môi của nó, từ đó có thể thu được hợp chất [I-1-4].

Bước 4

Hợp chất [I-1-5] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất [I-1-4] với hydrazin monohydrat ở môi trường nhiệt độ thấp đến nhiệt độ cao trong cloruafom, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin, nước và các chất khác riên rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 5

Hợp chất [I-1-6] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất [I-1-5] với một hợp chất orthoeste như trimetyl octofocmat, trietyl octofocmat và các chất khác hoặc axit focmic ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao với sự có mặt của axit như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, triflorua boron, triclorua boron, tribromua boron, hydro clorua, hydro bromua, axit phosphoric, axit sulfuric và các chất khác trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, 1,4 - dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc không cần dung môi.

Bước 6

Hợp chất [I-1-7] có thể thu được bằng cách thực hiện phản ứng tái sắp xếp liên kết đôi trong vòng của hợp chất [I-1-6] ở nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao với sự có mặt của bazơ như natri hydroxit, mocpholin, piperidin, pyrolidin và các chất khác trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N -dimetylfocmamit, N, N-dimetylaxetamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 7

Hợp chất [I-1-8] có thể thu được bằng cách loại bỏ các nhóm bảo vệ carboxyl

của các hợp chất [1-7] theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi R^{11a} là nhóm tert-butyl, hợp chất [I-1-8] có thể được thu được bởi phản ứng với axit như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, triflorua boron, triclorua boron, tribromua boron, nhôm triclorua, hydro clorua, hydro bromua, axit phosphoric, axit sulfuric, axit axetic, trifluoroaxit axetic và các axit khác trong điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, N, N-dimetylaxetamit, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc dung môi hỗn hợp của các chất này. Khi R^{11a} là nhóm metyl, nhóm etyl hoặc nhóm tert-butyl, hợp chất [I-1-8] có thể thu được bằng cách thủy phân hợp chất [I-1-7] ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao với sự có mặt của natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, nari cacbonat, lithium hydroxit và các chất tương tự trong một dung môi hỗn hợp nước và dung môi như là etanol, metanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác.

Bước 8

Hợp chất [I-1-9] có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào nhóm bảo vệ acboxyl của hợp chất [I-1-8] theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi các nhóm bảo vệ là nhóm etyl, hợp chất [I-1-9] có thể được thu được từ phản ứng của hợp chất [I-1-8] với N, N-dimetylfocmamit dietyl axetal dưới ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất tương tự riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

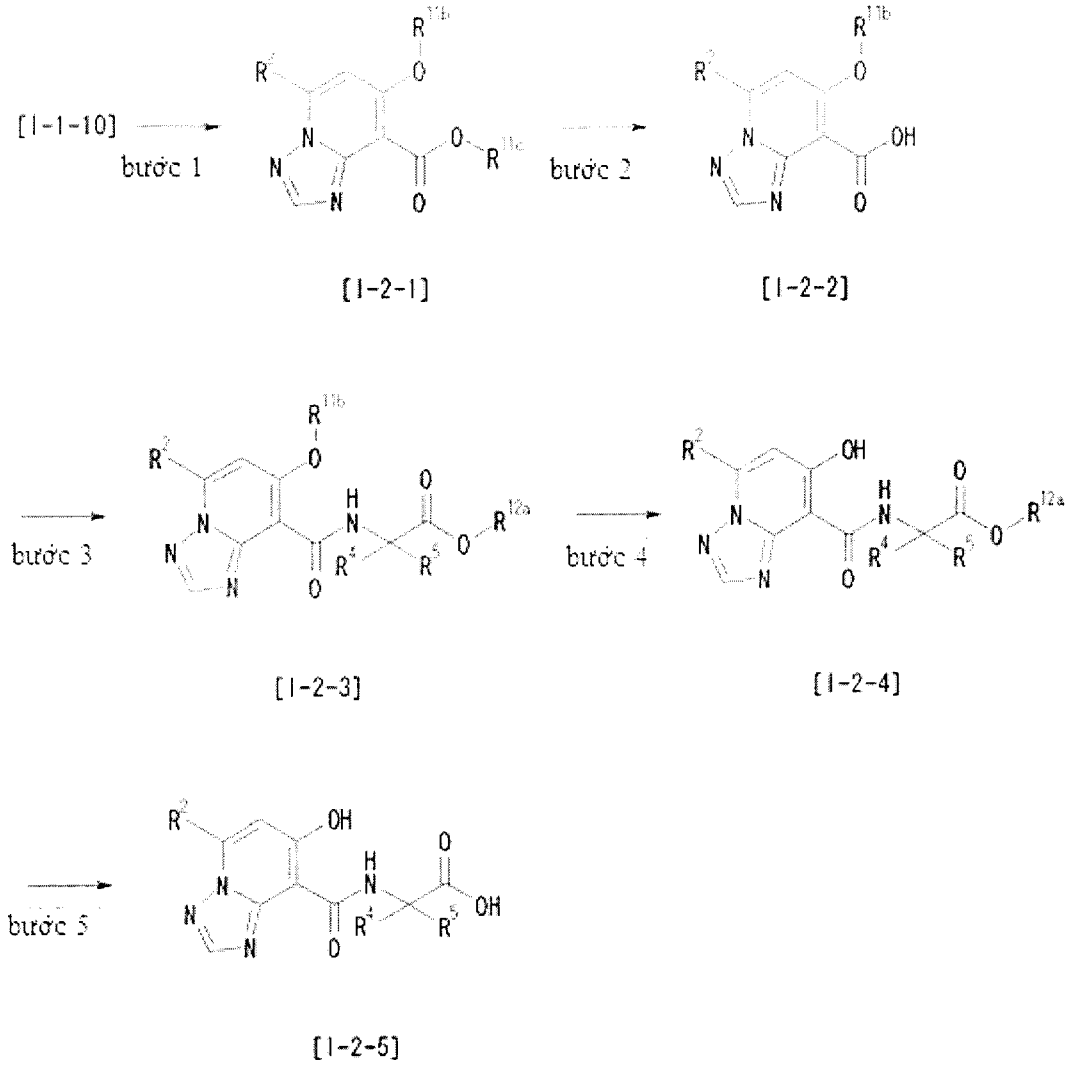
Bước 7 và bước 8 có thể được bỏ qua. Trong trường hợp này, $R^{11a} = R^{11c}$.

Bước 9

Hợp chất [I-1-10] có thể thu được bằng cách đưa nhóm đi ra vào vòng pyridin của hợp chất [I-1-9 theo phương pháp thông thường. Có thể thu được hợp chất [I-1-11] có hai phân tử bị thay thế. Khi nhóm đi ra là một nguyên tử i-ốt, hợp chất I-1-10] và [hợp chất I-1-11] có thể được thu được bởi phản ứng với thuốc thử kim loại hữu cơ như n-butyllithium, sec-butyllithium, lithium diisopropylamit, lithium bis (trimetylsilyl), amit, natri bis (trimetylsilyl), amit, kali bis (trimetylsilyl) amit, lithium

amit, natri amit và các tác nhân khác ở điều kiện nhiệt độ thấp trong hexan, toluen, 1,2-dimetoxyetan, ete dietyl, 1,4 - dioxan, tetrahydrofuran và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó để thực hiện kim loại hóa, tiếp theo là phản ứng với iốt.

Sản xuất phương pháp I-2



trong đó R^{12a} là một nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, các ký hiệu khác như định nghĩa ở trên. Ngay cả khi R^2 của [1-2-1] đến [1-2-4] là khác với các nhóm thế xác định, nó vẫn có thể được sử dụng chỉ cần các nhóm thế xác định đó có thể thu được bằng cách chuyển đổi nhóm thế thích hợp.

Bước 1

Hợp chất [I-2-1] có thể thu được bằng cách đưa nhóm thế R^2 hoặc một tiền chất của nó vào hợp chất [I-1-10] theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi R^2 là nhóm

butyl, hợp chất [I-2-1] có thể được thu được từ phản ứng của hợp chất [I-1-10] với axit butylboronic ở điều kiện nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao với sự có mặt của chất xúc tác palladium như [1,1-bis (diphenylphosphino) ferocen palladium (II) diclorua, tetrakis (triphenylphotphin) palladium, bis palladium (triphenylphosphin) (II) diclorua, palladium axetat-triphenylphosphin và các chất khác và một bazơ như kali axetat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali photphat, trietylamin, diisopropyletylamin, natri hydrogenphosphat, cacbonat casium và các chất khác, bằng cách thêm một muối bạc như cacbonat bạc, nitrat bạc, bạc [I] oxit và các muối khác trong hexan, N, N-dimetylfocmamit, N, N-dimetylaxetamit, axetonitrin, 1,2-dimetoxyetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluen, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 2

Hợp chất [I-2-2] có thể thu được bằng cách loại bỏ các nhóm bảo vệ carboxyl của các hợp chất [2-1] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7,

Bước 3

Hợp chất [I-2-3] có thể thu được bằng cách ngưng tụ hợp chất [I-2-2] với dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ theo phương pháp thông thường. Ví dụ, hợp chất [I-2-3] có thể thu được bằng cách ngưng tụ hợp chất [I-2-2] với dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ trong điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ như dixyclohexylcarbodiimit, 1,1 '-cacbonyldiimidazol, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hoặc muối của nó, azide diphenylphosphoryl và các tác nhân khác. Nếu cần thiết có thể bổ sung N-hydroxysuccinimit, 1-hydroxybenzotriazol, dimetylaminopyridin và các tác nhân khác hoặc bổ sung bazơ như kali cacbonat, natri hydro cacbonat, xêzi cacbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, mocpholin, pyridin và các tác nhân khác trong dung môi như N N dimetylfocmamit, axetonitrin, tetrahydrofuran, cloruafom, etyl axetat, metylen clorua, toluen và các nhóm tương tự.

Bước 4

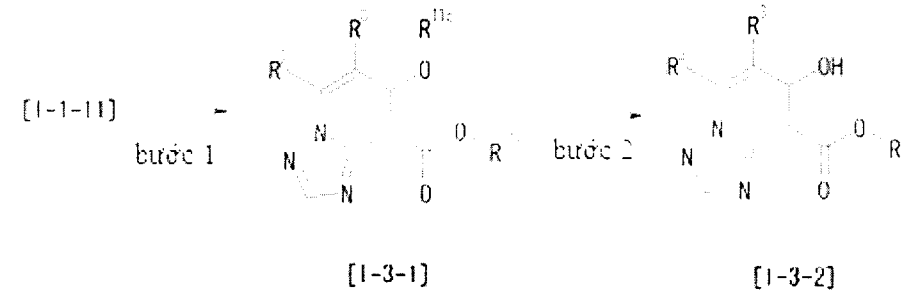
Hợp chất [I-2-4] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ R^{11b} của hợp chất [I-2-3] theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi R^{11b} là nhóm benzyl, hợp chất [I-2-4] có thể được thu được bằng cách hydrgen hóa trong điều kiện nhiệt độ phòng

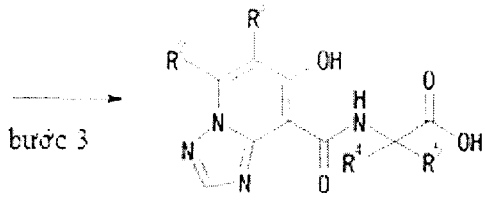
đến nhiệt độ cao trong môi trường hydrogen ở áp suất bình thường với sự có mặt của chất xúc tác như palladium cacbon, palladium hydroxit, oxit bạch kim, cacbon bạch kim, Raney nickel và các tác nhân khác trong hexan, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, N, N-dimetylfocmamit, N, N-dimetylaxetamit, etyl axetat, axit axetic, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp dung môi của nó.

Bước 5

Hợp chất [I-2-5] có thể thu được giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7, bằng cách loại bỏ các nhóm bảo vệ carboxyl của các hợp chất [I-2-4].

Phương pháp sản xuất I-3





[I-3-3]

trong đó ngay cả khi R^2 và R^3 của [I-3-1] và [I-3-2 là khác so với các nhóm thế xác định, chúng vẫn có thể được sử dụng chỉ cần các nhóm thế xác định này có thể được tạo thành bằng cách chuyển đổi nhóm thế thích hợp, và các kí hiệu như định nghĩa ở trên.

Bước 1

Hợp chất [I-3-1] có thể thu được bằng cách đưa nhóm R^2 và R^3 hoặc một tiền chất vào hợp chất [I-1-11] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 1. Ví dụ, khi một nhóm alkenyl được đưa vào như là một tiền chất của R^2 và R^3, hợp chất [I-3-1] có thể được thu được bằng cách cho phản ứng hợp chất [I-1-11] với axit alkenylboronic

giống như trong phương pháp sản xuất I-2, bước 1.

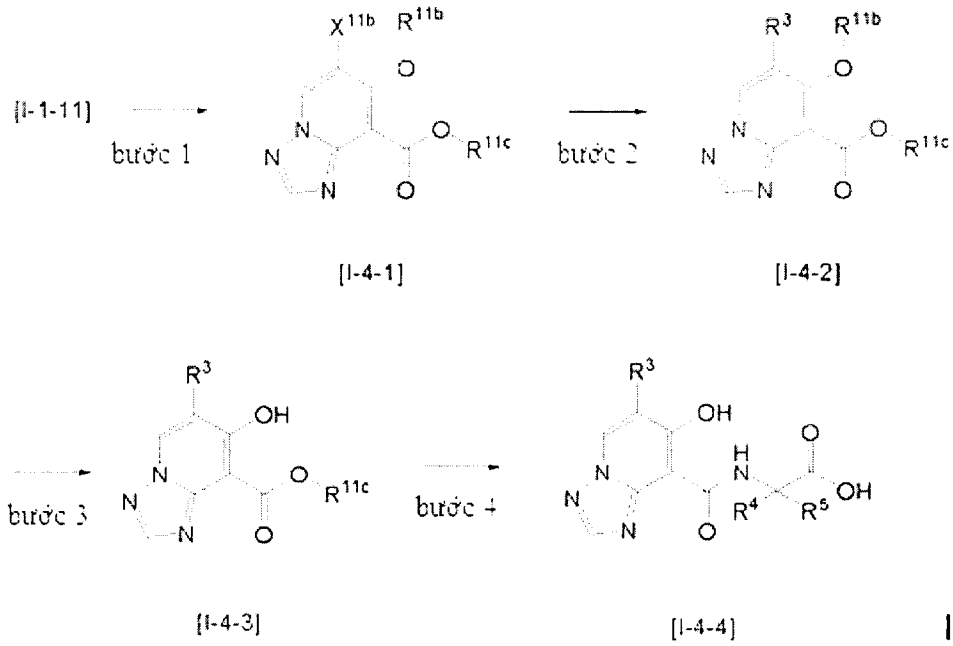
Bước 2

Hợp chất [I-3-2] có thể thu được bằng cách loại bỏ lớp bảo vệ R^{11b} của hợp chất [I-3-1] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4.

Bước 3

Hợp chất [I-3-3] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất [I-3-2] với dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$. Ví dụ, hợp chất [I-3-3] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất [3-2] với muối natri của dẫn xuất glyxin ở nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao trong hexan, cloruafom, metylen clorua, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, 2-metoxyetanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Phương pháp sản xuất I-4



trong đó ngay cả khi R^3 của [I-4-2] và [I-4-3] là khác so với các nhóm thế xác định, nó vẫn có thể được sử dụng chỉ cần nhóm thế xác định có thể thu được bằng cách chuyển đổi nhóm thế thích hợp, và các ký hiệu khác như định nghĩa ở trên.

Bước 1

Hợp chất [I-4-1] có thể thu được bằng cách khuấy hợp chất [I-1-11] ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao với sự có mặt của chất xúc tác palladium như 1,1-bis (diphenylphosphino) ferocen] palladium (II) diclorua, (triphenylphosphin) tetrakis palladium, bis palladium (triphenylphosphin) (II) diclorua, palladium axetat-triphenylphosphin và các chất khác; cùng với các tác nhân khử như tri-n-butyltin hydrit và các tác nhân khác trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, benzen, toluen, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 2

Hợp chất [I-4-2] có thể thu được bằng cách thay thế X^{11b} của hợp chất [I-4-1] bằng R^3 hoặc tiền chất của nó giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 1.

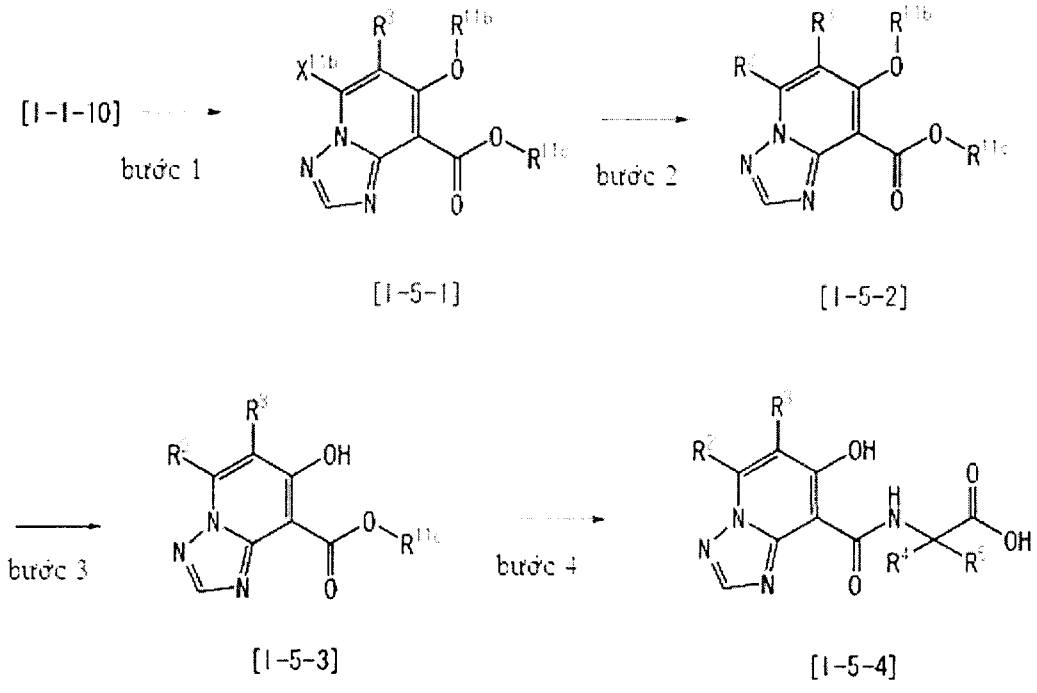
Bước 3

Hợp chất [I-4-3] có thể thu được bằng cách loại bỏ lớp bảo vệ của R^{11b} của hợp chất [I-4-2] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4.

Bước 4

Hợp chất [I-4-4] có thể được thu được từ phản ứng của hợp chất [I-4-3] với dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$ hoặc muối với một kim loại của nó giống như phương pháp sản xuất I-3, bước 3.

Phương pháp sản xuất I-5



trong đó các ký hiệu được định nghĩa ở trên.

Bước 1

Hợp chất [I-5-1] có thể thu được bằng cách đưa nhóm thế R^3 vào hợp chất [I-1-10] theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi R^3 là nhóm hợp chất clorua, [I-5-1] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất [I-1-10] với tác nhân có chứa clo như hexacloruaetan và các tác nhân khác trong điều kiện nhiệt độ thấp với sự có mặt của chất hữu cơ kim loại như n-butyllithium, lithium hexametyl disilazit, natri bis (trimetylsilyl), amit, kali hexametyl disilazit, diisopropylamit lithium, tert-piperonyl và các chất khác trong hexan, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,4-dioxan và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 2

Hợp chất [I-5-2] có thể thu được bằng cách thay nhóm thế X^{11b} của hợp chất [I-5-1] bằng nhóm thế R^2 hoặc tiền chất của nó giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 1,

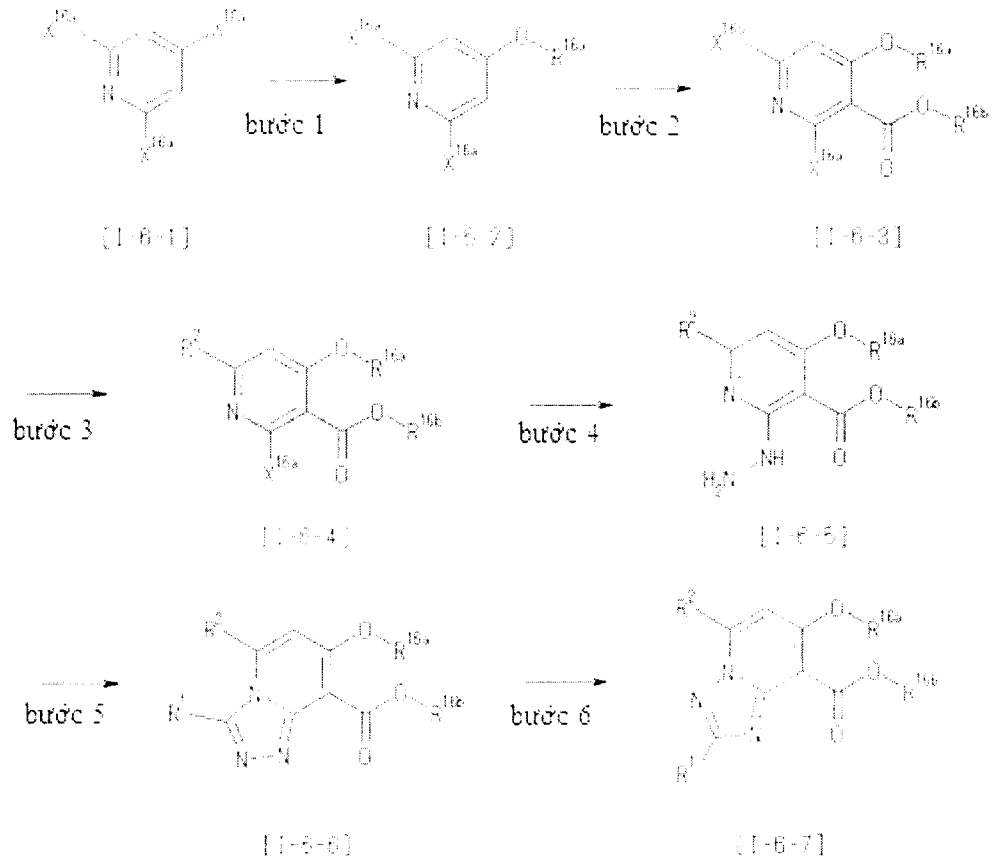
Bước 3

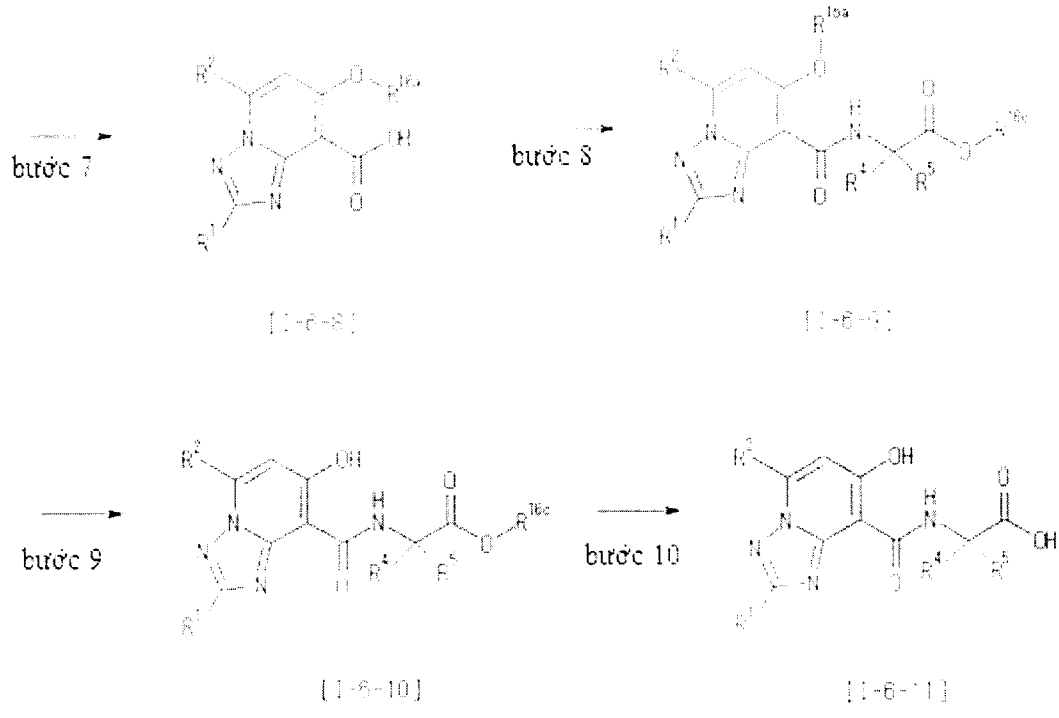
Hợp chất [I-5-3] có thể được thu được bằng cách loại bỏ bảo vệ R^{11b} của hợp chất [I-5-2] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4,

Bước 4

Hợp chất [I-5-4] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất [I-5-3] với dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$ hoặc kim loại của nó giống như phương pháp sản xuất I-3, bước 3.

Phương pháp sản xuất I-6





trong đó R^{16a} là nhóm bảo vệ hydroxyl như nhóm axetyl, nhóm benzyl, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm trimetylsilyl, nhóm trietylsilyl, nhóm tert-butyldimetylsilyl, nhóm triisopropylsilyl, nhóm tert -butyldiphenylsilyl và các nhóm tương tự, R^{16b} và R^{16c} là nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, X^{16a} là nguyên tử halogen như nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iốt và các nguyên tử khác, hoặc nhóm đi ra như nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy, nhóm trifluorometansulfonyloxy và các nhóm tương tự, và các ký hiệu khác đã định nghĩa ở trên. Ngay cả khi R^2 của [1-6-4] đến [1-6-10] khác so với các nhóm thế xác định, chúng vẫn có thể được sử dụng chỉ cần nhóm thế xác định có thể tạo thành bằng cách chuyển đổi nhóm thế thích hợp.

Bước 1

Hợp chất [I-6-2] có thể thu được bằng cách đưa vào nhóm bảo vệ hydroxyl (nhóm bảo vệ bảo vệ R^{16b}) vào hợp chất [I-6-1] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 3,

Bước 2

Hợp chất [I-6-3] có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ carboxyl (nhóm bảo vệ R^{16b}) vào hợp chất [I-6-2] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 1,

Bước 3

Hợp chất [I-6-4] có thể thu được bằng cách đưa nhóm thế R^2 hoặc tiền chất của nó vào hợp chất [I-6-3] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 1,

Bước 4

Hợp chất [I-6-5] có thể thu được từ hợp chất [I-6-4] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 4,

Bước 5

Hợp chất [I-6-6] có thể thu được từ hợp chất [I-6-5] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 5,

Bước 6

Hợp chất [I-6-7] có thể thu được từ hợp chất [I-6-6] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 6,

Bước 7

Hợp chất [I-6-8] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất [I-6-7] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7,

Bước 8

Hợp chất [I-6-9] có thể thu được bằng cách ngưng tụ hợp chất [I-6-8] với dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{16c}$ giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 3,

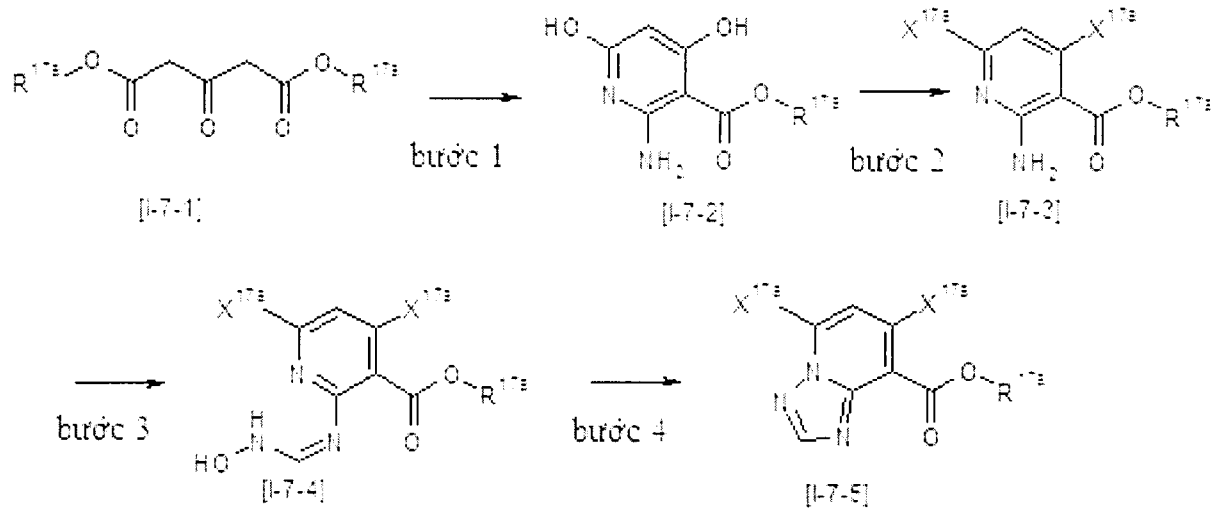
Bước 9

Hợp chất [I-6-10] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxyl R^{16a} của hợp chất [I-6-9] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4,

Bước 10

Hợp chất [I-6-11] có thể thu được bằng cách loại bỏ các nhóm bảo vệ carboxyl hợp chất [6-10] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7,

Phương pháp sản xuất I-7



trong đó R^{17a} là nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, X^{17a} là nguyên tử halogen như nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iốt và các nguyên tử khác, hoặc nhóm đi ra như nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy, nhóm trifluorometansulfonyloxy và các nhóm tương tự.

Bước 1

Hợp chất [I-7-2] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất [I-7-1] với xyanamit với sự có mặt của tác nhân kim loại hữu cơ như niken (II) axetylaxetonat và các tác nhân khác ở điều kiện nhiệt độ thấp đến nhiệt độ cao trong hexan, etyl axetat, cloruafom, metylen clorua, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, N-metyl-2-pyrolidon, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp dung môi của nó.

Bước 2

Hợp chất [I-7-3] có thể thu được bằng cách chuyển đổi nhóm hydroxyl của hợp chất [I-7-2] thành nhóm đi ra theo phương pháp thông thường. Ví dụ, nhóm đi ra X^{17a} là nguyên tử clo, hợp chất [I-7-3] có thể thu được bằng cách clo hóa hợp chất [I-7-2] với thionyl clorua, oxalyl clorua, triphosgen, pentaclorua phốt pho, phốt pho oxyclorua và các tác nhân khác ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong hexan, etyl axetat, axeton, cloruafom, metylen clorua, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N -dimetylfocmamit,

2-pyrolidon, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó hoặc không cần dung môi, với sự có mặt của trietylamin, pyridin, 4, -tetrametyletylenediamin (dimetylamino) pyridin, N-metylmocpholin, diisopropyletylamin và các tác nhân khác như N, N-dimetylfocmamit nếu cần.

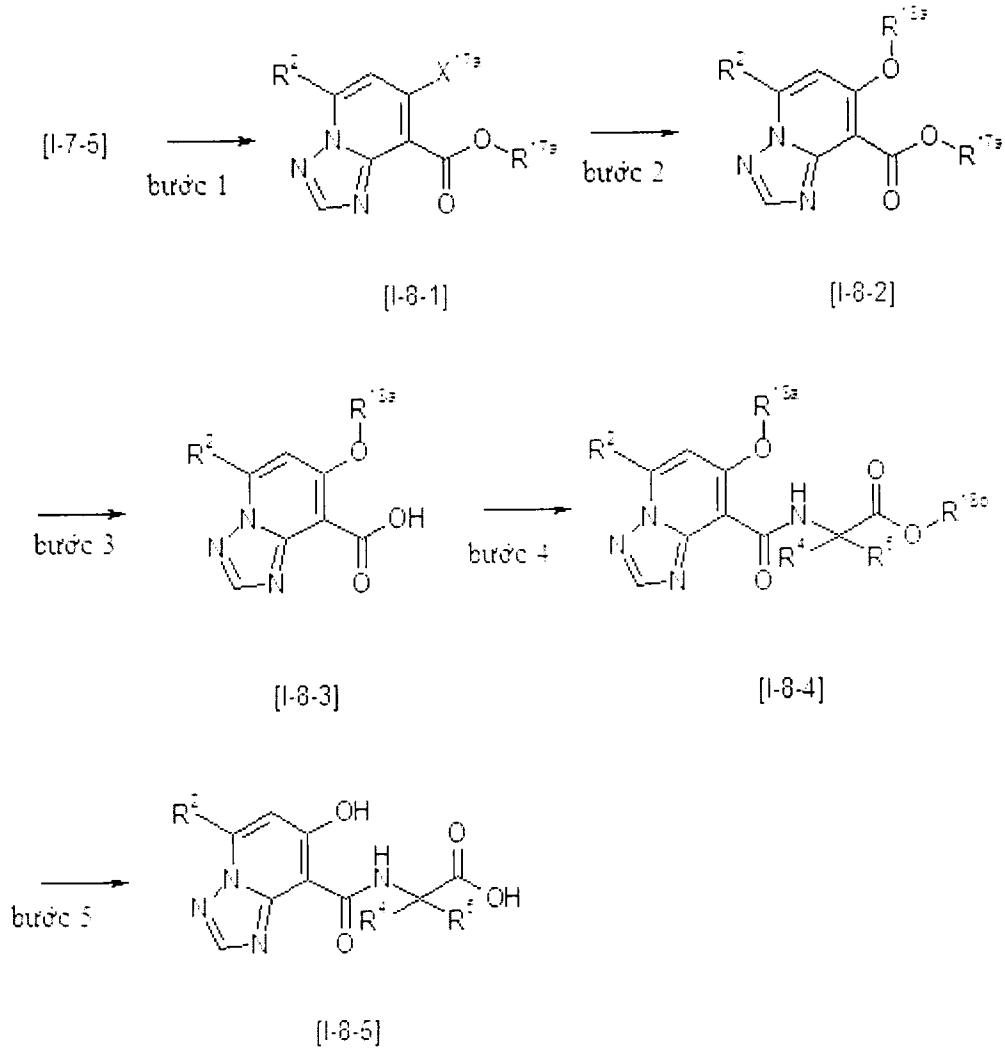
Bước 3

Hợp chất [I-7-4] có thể được thu được từ phản ứng của hợp chất [I-7-3] với N, N-dimetylfocmamit dyakyl axetal ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong etyl axetat, cloruafom, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó, sau đó với hydroxylamin hoặc hydroclorua của nó.

Bước 4

Hợp chất [I-7-5] có thể được lấy bằng cách cho hợp chất [I-7-4] vào phản ứng khử nước bằng cách sử dụng axit polyphosphoric, thionyl clorua, phốt pho oxyclorua, p-toluensulfonyl clorua, anhydrit axetic, axetyl clorua, anhydrit trifluoroacetic và các chất khác ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong hexan, etyl axetat, axetone, cloruafom, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp dung môi của nó.

Phương pháp sản xuất I-8



trong đó R^{18a} là nhóm bảo vệ hydroxyl như nhóm axetyl, nhóm benzyl, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm trimetylsilyl, nhóm trietylsilyl, nhóm tert-butyldimetylsilyl, nhóm triisopropylsilyl, nhóm tert butyldiphenylsilyl và các nhóm tương tự, R^{18b} là nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, và các ký hiệu khác đã được định nghĩa ở trên.

Bước 1

Hợp chất [I-8-1] có thể thu được bằng cách đưa nhóm thế R^2 hoặc tiền chất của nó vào hợp chất [I-7-5] theo phương pháp thông thường như phương pháp sản xuất I-2, bước 1.

Bước 2

Hợp chất [I-8-2] có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ hydroxyl có công thức R^{18a} vào hợp chất [I-8-1]. Ví dụ, khi đưa nhóm bảo vệ hydroxyl là nhóm metyl vào, hợp chất [I-8-2] có thể được thu được bằng phản ứng của hợp chất [I-8-1] với

natri metoxit ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong hexan, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, toluen, metanol, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó, hoặc với bazơ như trietylamin, kali tert-piperonyl, natri metoxit, kali cacbonat, natri hydrit, n-butyllithium, lithium diisopropylamit và các tác nhân khác ở điều kiện nhiệt độ thấp đến nhiệt độ cao trong metanol riêng rẽ hoặc với dung môi hexan, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin, tetrahydrofuran, 1, 4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, toluen và các tác nhân khác.

Bước 3

Hợp chất [I-8-3] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất [I-8-2] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7.

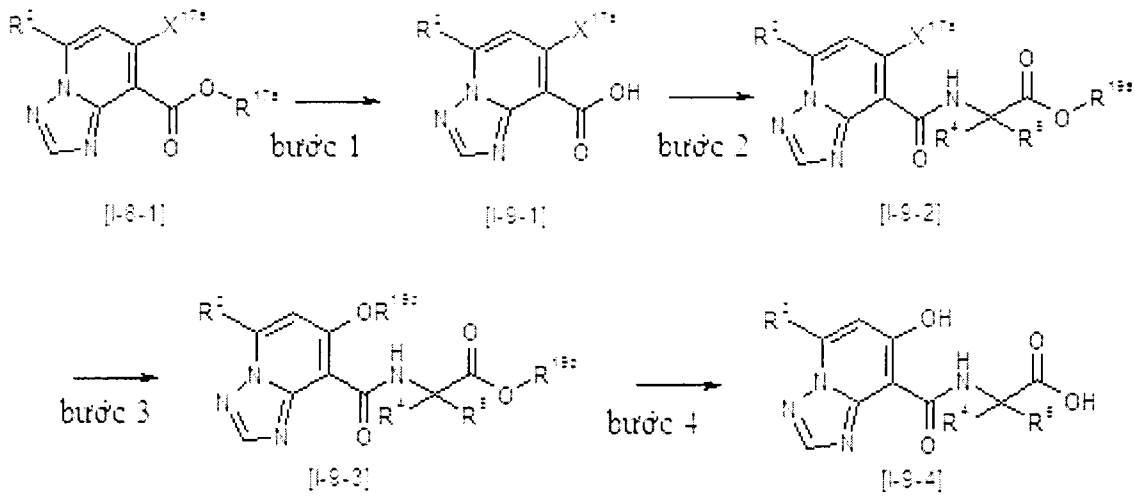
Bước 4

Hợp chất [I-8-4] có thể thu được bằng cách ngưng tụ hợp chất [I-8-3] với dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{18b}$ giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 3.

Bước 5

Hợp chất [I-8-5] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxyl R^{18a} và nhóm bảo vệ carboxyl R^{18b} của hợp chất [I-8-4] theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi R^{18a} là nhóm metyl và R^{18b} là nhóm tert-butyl, hợp chất [I-8-5] có thể thu được bằng cách khuấy trộn hợp chất [I-8-4] ở điều kiện nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao với sự có mặt của axit như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, triflorua boron, phức hợp triflorua-dietyl ete boron, triclorua boron, tribromua boron, hydro clorua, hydro bromua, axit phosphoric, axit sulfuric, axit axetic, trifluoroaxit axetic và các axit khác trong hexan, etyl axetat, axetone, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, isopropanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, N, N-dimetylaxetamit, axetonitrin, axit axetic, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Phương pháp sản xuất I-9



trong đó R^{19a} là nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, R^{19b} là một kim loại tạo thành từ muối với axit carboxylic hoặc phenol, như lithium, natri, canxi, v.v. và các ký hiệu khác như được định nghĩa ở trên.

Bước 1

Hợp chất [I-9-1] có thể thu được bằng cách loại bỏ các nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất [8-1] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7.

Bước 2

Hợp chất [I-9-2] có thể được thu được bằng cách ngưng tụ hợp chất [I-9-1] với một dẫn xuất glyxin có công thức đại diện bởi $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{19a}$ giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 3.

Bước 3

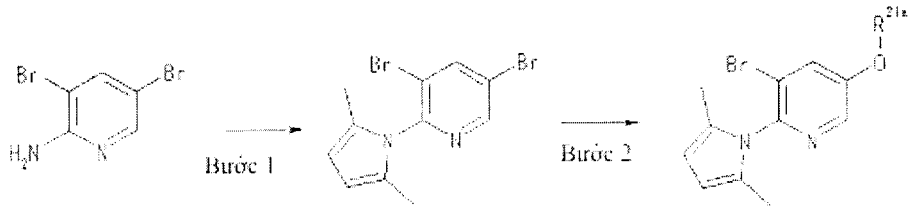
Hợp chất [I-9-3] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất [9-2] với một bazơ. Ví dụ, khi R^{19b} là natri, hợp chất [I-9-3] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất [9-2] với natri hydroxit ở điều kiện nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao trong dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, dimetylaxetamit, axetonitrin, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, toluen, metanol, etanol, 2-metoxyetanol 2-etoxyetanol, nước, và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 4

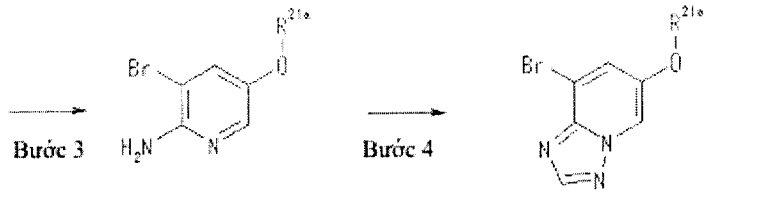
Hợp chất [I-9-4] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất [I-9-3] với một axit như axit axetic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, trifluoroaxit axetic, hydro

clorua, hydro bromua, axit phosphoric, axit sulfuric và các axit khác ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axeton, axetonitrin, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, toluen, metanol, etanol, 2-metoxyetanol, 2 - etoxyetanol, nước và chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

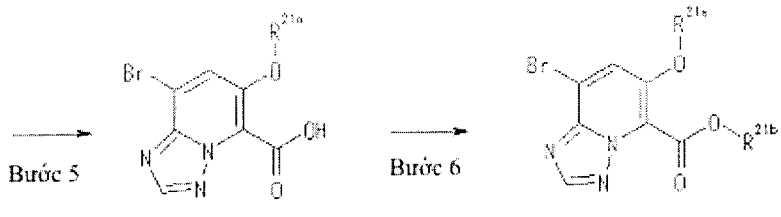
Phương pháp sản xuất II-1



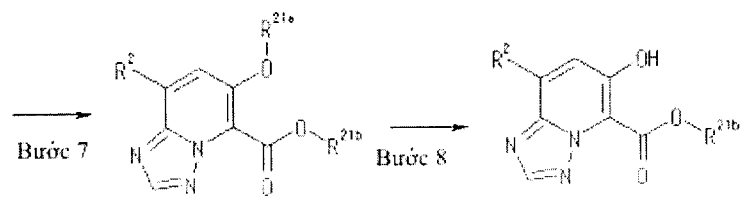
[II-1-1] [II-1-2] [II-1-3]



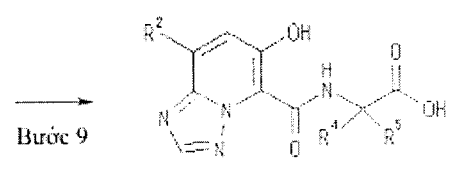
[II-1-4] [II-1-5]



[II-1-6] [II-1-7]



[II-1-8] [II-1-9]



[II-1-10]

trong đó R^{21a} là nhóm bảo vệ hydroxyl như nhóm benzyl, nhóm axetyl, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm trimetylsilyl, nhóm trietylsilyl, nhóm tert-butyldimetylsilyl, nhóm triisopropylsilyl, nhóm tert butyldiphenylsilyl và các nhóm tương tự, R^{21b} là nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl,

nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, và các ký hiệu khác như định nghĩa ở trên. Ngay cả khi R^2 của [II-1-8] đến [II-1-9] khác với các nhóm thế xác định, nó vẫn có thể được sử dụng chỉ cần các nhóm thế được tạo thành bằng cách chuyển đổi nhóm thế thích hợp.

Bước 1

Hợp chất [II-1-2] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất II-1-1] với hexandion-2,5 ở điều kiện nhiệt độ thấp đến nhiệt độ cao với sự có mặt của axit như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, triflorua boron, triclorua boron, tribromua boron, nhôm triclorua, hydro clorua, hydro bromua, axit phosphoric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit axetic, trifluoroaxit axetic và các axit khác trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, metanol, etanol, 2 -propanol, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 2

Hợp chất [II-1-3] có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ hydroxyl bảo vệ có công thức R^{21a} vào hợp chất [II-1-2] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 3.

Bước 3

Hợp chất [II-1-4] có thể thu được bằng cách khuấy hợp chất [II-1-3] ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao với sự có mặt của bazơ như trietylamin, kali tert-piperonyl, kali cacbonat, natri hydrit, lithium diisopropylamit và các bazơ khác với hydroxylamoni clorua trong metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 4

Hợp chất [II-1-4] được phản ứng với N, N-dimetylfocmamit dimetyl axetal ở điều kiện nhiệt độ phòng tới nhiệt độ cao trong etyl axetat, cloruafom, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó để cung cấp cho một hợp chất, được phản ứng với hydroxylamin hoặc muối dược dụng của nó với sự có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, mocpholin, pyridin ở điều kiện nhiệt độ thấp đến nhiệt độ cao trong hexan, etyl axetat, axeton, cloruafom, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-

dimetoxyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó, và phản ứng với axit polyphosphoric hoặc axit hydroxylamin-O-sulfonic, từ đó có thể thu được hợp chất [II-1-5].

Bước 5

Hợp chất [II-1-6] có thể thu được bằng cách đưa nhóm carboxyl vào hợp chất [II 1-5] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 1,

Bước 6

Hợp chất [II-1-7] có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ R^{21b} vào nhóm carboxyl của hợp chất [II-1-6] theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi R^{21b} là nhóm etyl, hợp chất [II-1-7] có thể được thu được từ phản ứng của hợp chất II-1-6 với N, N-dimetylfocmamit dietyl axetal ở điều kiện nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 7

Hợp chất [II-1-8] có thể thu được bằng cách đưa nhóm thế R^2 hoặc tiền chất của nó vào hợp chất [II-1-7 theo phương pháp thông thường. Ví dụ, khi nhóm tert-butylaxetylen được đưa vào, hợp chất [II-1-8] có thể được thu được bằng phản ứng của hợp chất II-1-7 với butylaxetylene-tert ở điều kiện nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao với sự có mặt của chất xúc tác palladium như [1,1-bis (diphenylphosphino) ferocen palladium (II) diclorua, (triphenylphosphin) tetrakis palladium, bis (triphenylphosphin) paladi (II) diclorua, palladium axetat-triphenylphosphin và các tác nhân khác; bazơ như kali axetat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali photphat, trietylamin, diisopropyletylamin, natri hydrogenphosphat, cacbonat caesium và các bazơ khác và đồng iốt trong hexan, N, N-dimetylfocmamit, N, N-dimetylaxetamit, axetonitrin, 1, 2-dimetoxyetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluen, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp dung môi của nó.

Bước 8

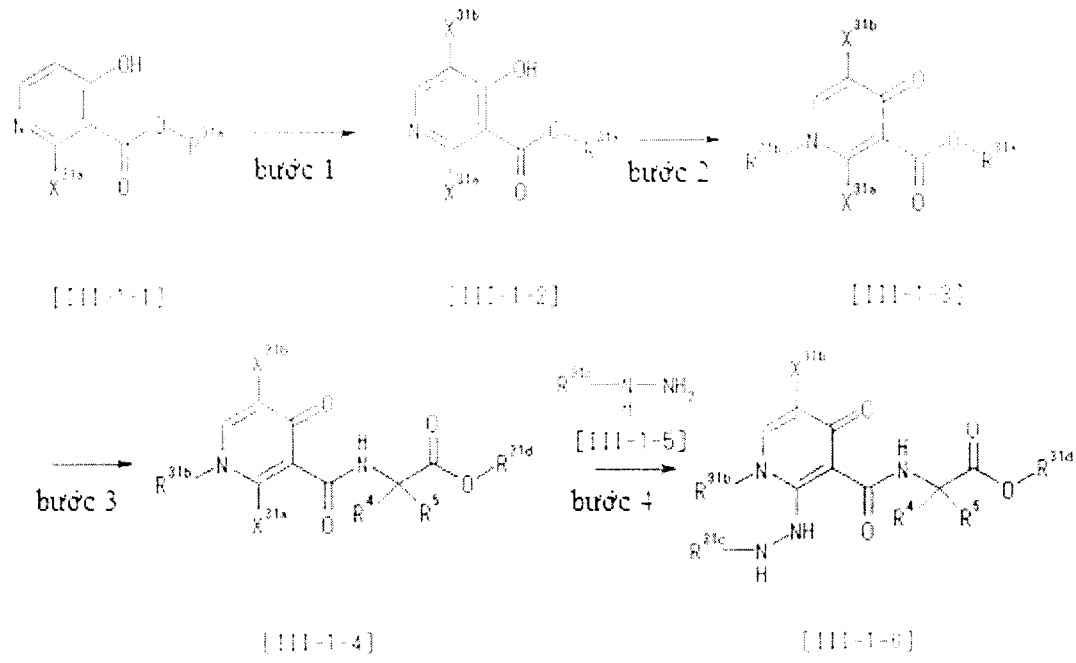
Hợp chất [II-1-9] có thể được thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxyl R^{21a} của hợp chất [II-1-8] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4.

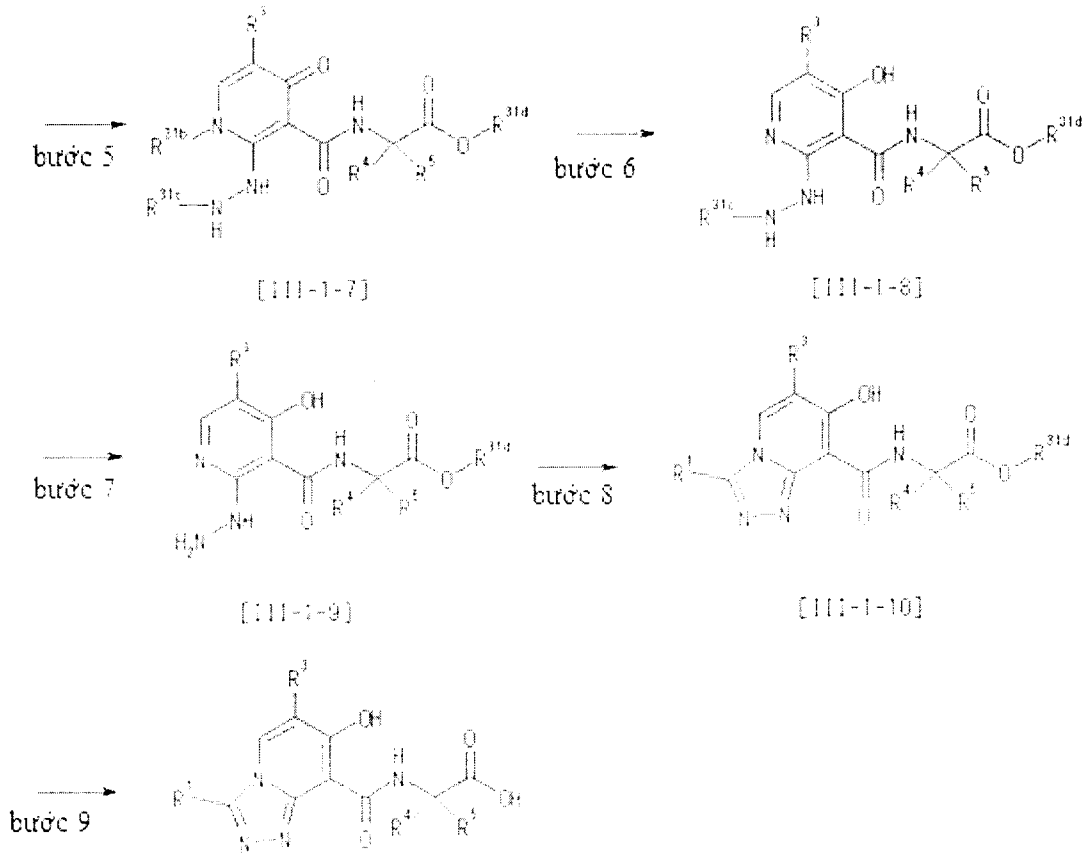
Bước 9

Hợp chất [II-1-10] có thể thu được từ hợp chất [II-1-9] giống như phương pháp sản xuất I-3, bước 3.

Trong phương pháp này sản xuất này, R^1 là một nguyên tử hydro đã được mô tả ở trên. Khi R^1 là nhóm thế nêu trên và các nguyên tử hydrogen khác, N-dimetyl N-dimetylfocmamit axetal được thay thế bởi một nhóm thế với hy vọng có thể sử dụng để thay thế N, N-dimetylfocmamit dimetyl axetal trong bước 4 và bước 5 sau đây có thể được thực hiện giống như phương pháp mô tả sản xuất này.

Phương pháp sản xuất III-1





trong đó R^{31a} và R^{31d} là nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, R^{31b} và R^{31c} là nhóm bảo vệ amin như nhóm benzyloxycacbonyl, hóm tert-butoxycacbonyl, nhóm benzyl và các nhóm tương tự, X^{31a} và X^{31b} là một nguyên tử halogen như nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iốt và các nguyên tử khác, nhóm đi ra là nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy, nhóm trifluorometansulfonyloxy và các nhóm tương tự, và các ký hiệu khác như mô tả ở trên.

Bước 1

Hợp chất [III-1-2 có thể thu được bằng cách đưa nhóm đi ra X^{31b} giống như phương pháp thông thường vào hợp chất [III-1-1] đã thu được bằng cách loại bỏ bảo vệ R^{11b} của hợp chất [I-1-4] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4. Ví dụ, khi X31b là nguyên tử brom, hợp chất III-1-2 có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất III-1-1 với brom hay N-bromosuccinimit ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-

dioxan, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp dung môi của nó.

Bước 2

Hợp chất [III-1-3] có thể thu được bằng cách đưa R^{31b} vào hợp chất [III-1-2] giống như phương pháp thông thường. Ví dụ, khi R^{31b} là nhóm benzyl, hợp chất [III-1-3] có thể được thu được bằng phản ứng của hợp chất [III-1-2] với benzyl clorua benzyl bromua với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat, kali tert -piperonyl, natri hydrit, cacbonat caesium và etyl axetat, cloruafom, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc với hỗn hợp dung môi của nó.

Bước 3 và bước 4

III-1-6] có thể thu được bằng cách loại bỏ lớp bảo vệ R^{31a} của hợp chất [III-1-3] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7, chuyển đổi các hợp chất axit clorua giống như phương pháp thông thường, phản ứng của axit clorua với một dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{31d}$ với sự có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin và các bazơ khác ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, tetrahydrofuran và bazơ khác riêng rẽ hoặc với dung môi hỗn hợp của nó để cung cấp cho hợp chất [III-1-4], và phản ứng các hợp chất với các hợp chất [III-1-5] ở điều kiện nhiệt độ thấp tới nhiệt độ cao với sự có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin và các bazơ khác trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó.

Bước 5

Hợp chất [III-1-7] có thể được thu được từ hợp chất [III-1-6] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 1.

Bước 6

Hợp chất [III-1-8] có thể thu được bằng cách loại bỏ bảo vệ của R^{31b} của hợp chất [III-1-7] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4.

Bước 7

Hợp chất [III-1-9] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin R^{31c} của hợp chất [III-1-8] giống như phương pháp thông thường. Ví dụ, khi R^{31c} là một nhóm

tert-butoxycacbonyl, hợp chất [III-1-9] có thể thu được bằng cách khuấy trộn ở điều kiện nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao với sự có mặt của một axit như hydro clorua, axit sulfuric, hydro bromua, axit phosphoric, axit axetic, trifluoroaxit axetic và các axit khác trong hexan, cloruafom, metylen clorua, etyl axetat, toluen, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitrin, nước và các chất khác riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp dung môi của nó.

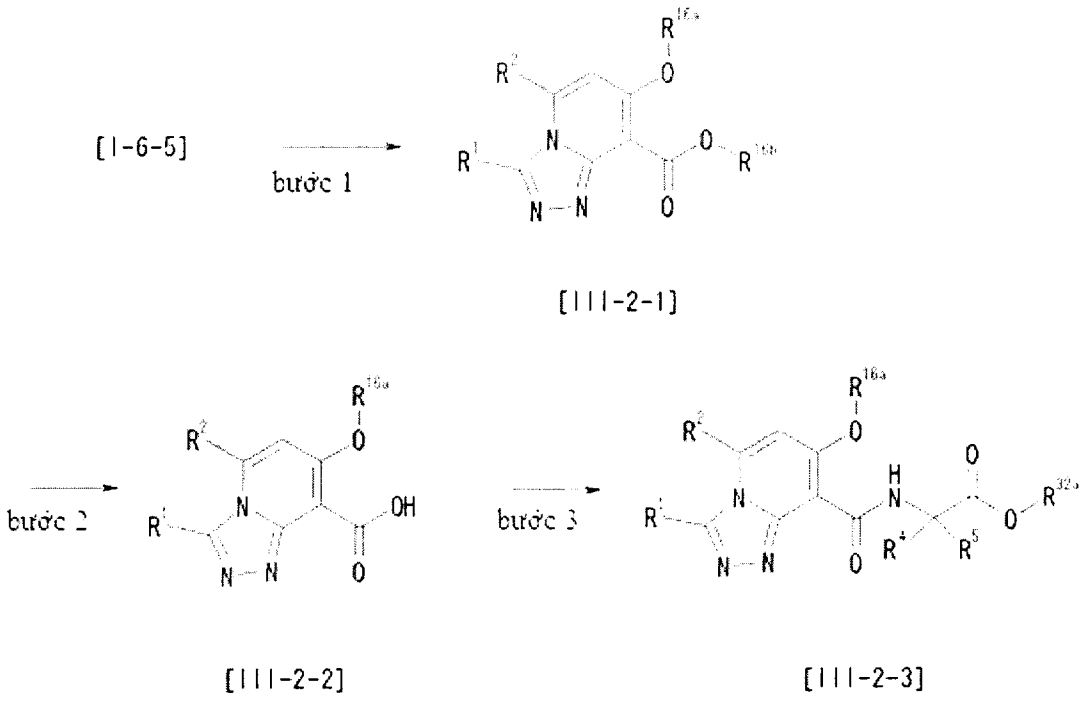
Bước 8

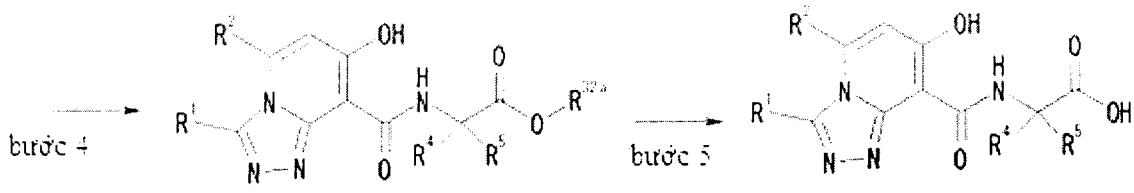
Hợp chất [III-1-10] có thể thu được từ hợp chất [III-1-9] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 5.

Bước 9

Hợp chất [III-1-11] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất [III-1-10] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7.

Phương pháp sản xuất III-2





[III-2-4] [III-2-5]

trong đó R^{32a} là nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, và các ký hiệu khác như được định nghĩa ở trên.

Bước 1

Hợp chất [III-2-1] có thể thu được từ hợp chất [I-6-5] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 5.

Bước 2

Hợp chất [III-2-2] có thể thu được bằng cách loại bỏ các nhóm bảo vệ carboxyl của các hợp chất [III-2-1] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7.

Bước 3

Hợp chất [III-2-3] có thể thu được bằng cách ngưng tụ hợp chất [III-2-2] với dẫn xuất glyxin có công thức $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{32a}$ giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 3.

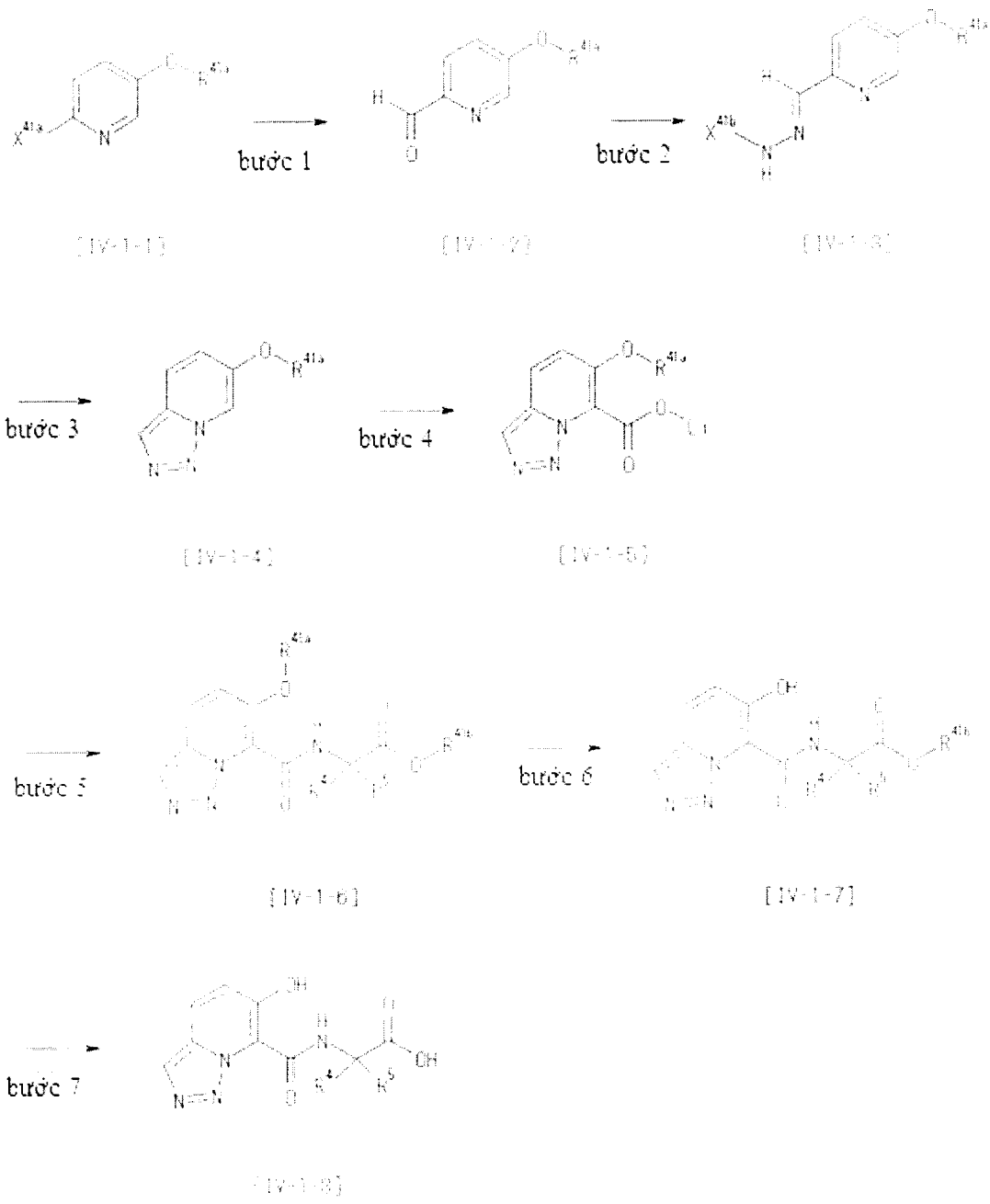
Bước 4

Hợp chất [III-2-4] có thể thu được bằng cách loại bỏ bảo vệ R^{16a} của hợp chất [III-2-3] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4.

Bước 5

Hợp chất [III-2-5] có thể thu được bằng cách loại bỏ các nhóm bảo vệ carboxyl của các hợp chất [III-2-4] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7.

Phương pháp sản xuất IV-1



trong đó R^{41a} là nhóm bảo vệ hydroxyl như nhóm axetyl, nhóm benzyl, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm trimetylsilyl, nhóm trietylsilyl, nhóm tert-butyldimetylsilyl, nhóm triisopropylsilyl, nhóm tert -butyldiphenylsilyl và các nhóm tương tự, R^{41b} là nhóm bảo vệ carboxyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự, X^{41a} và X^{41b} là mỗi nguyên tử halogen như nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iốt và các nguyên tử khác, nhóm đi ra như nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy, nhóm trifluorometansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyl, nhóm metansulfonyl và các nhóm tương tự, và các ký hiệu khác như được định nghĩa ở trên.

Bước 1

Hợp chất [IV-1-2] có thể thu được bằng cách chuyển đổi nhóm đi ra X^{41a} của hợp chất [IV-1-1] cho một nhóm focmyl giống như phương pháp thông thường. Hợp chất [IV-1-2] có thể thu được từ phản ứng của hợp chất [IV-1-1] với một kim loại hữu cơ như n-butyllithium, sec-butyllithium, lithium diisopropylamit, lithium bis (trimetylsilyl), amit, natri bis (trimetylsilyl) amit, kali bis (trimetylsilyl) amit, lithium amit, natri amit và các tác nhân khác trong điều kiện nhiệt độ thấp đến nhiệt độ cao trong hexan, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,4-dioxan và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó, và sau đó với N, N-dimetylfocmamit.

Bước 2 và bước 3

Hợp chất [IV-1-4] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất [IV-1-2] với hydrazin có nhóm đi ra X^{41b} trong điều kiện nhiệt độ phòng đến nhiệt độ cao trong etyl axetat, cloruafom, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, metanol, etanol, isopropanol, dimetyl sulfoxit, N, N-dimetylfocmamit, axetonitrin và các chất khác riêng rẽ hoặc trong dung môi hỗn hợp của nó, sau đó thêm bazơ như mocpholin, piperidin, pyrolidin và các bazơ khác, và khuấy trộn hỗn hợp.

Bước 4

Hợp chất [IV-1-5] có thể được thu được từ hợp chất [IV-1-4] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 1.

Bước 5

Hợp chất [IV-1-6] có thể thu được bằng cách ngưng tụ hợp chất [IV-1-5] với dẫn xuất glyxin giống như phương pháp I-2, bước 3.

Bước 6

Hợp chất [IV-1-7] có thể thu được bằng cách loại bỏ bảo vệ R^{41a} của hợp chất [IV-1-6] giống như phương pháp sản xuất I-2, bước 4.

Bước 7

Hợp chất [IV-1-8] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất [IV-1-7] giống như phương pháp sản xuất I-1, bước 7.

Trong phương pháp này R^1 là nguyên tử hydro đã mô tả ở trên. Khi R^1 là nhóm thế trên và nguyên tử hydro khác, N, N-dimetylfocmamit được thay thế bởi một nhóm thế thích hợp có thể sử dụng thay cho N, N-dimetylfocmamit trong bước 1; bước 2 và các bước sau có thể thực hiện giống như phương pháp mô tả sản xuất này.

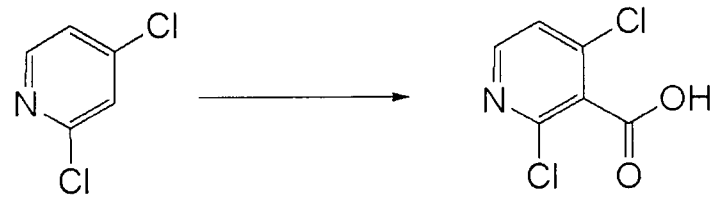
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương pháp sản xuất của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó được giải thích cụ thể bằng các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn trong các ví dụ.

Ví dụ 1

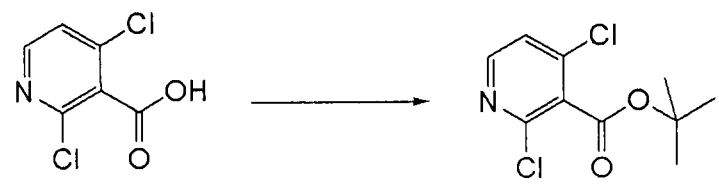
Điều chế axit axetic hydroclorua {[5 - (4-fluoro-3-trifluorometylphenyl)-7-hydroxy 1,2,4 triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl] amino}

Bước 1-1



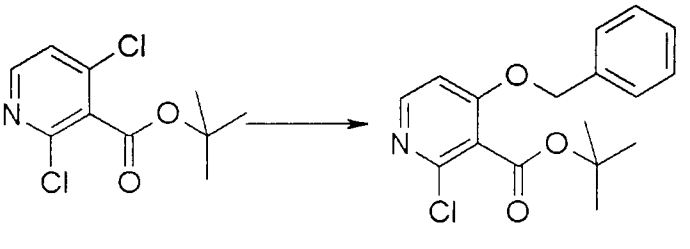
Trong điều kiện nitơ, diisopropylamin (198ml) và tetrahydrofuran (1000ml) được trộn dưới luồng khí nitơ, và n-butyllithium (2,76M, 500ml) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp dưới điều kiện lạnh trong bể nhiệt băng khô/hexan. Sau khi khuấy hỗn hợp trong bể nhiệt băng khô/hexan trong 1 giờ, hợp chất 2,4-diclopyridin được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp. Sau khi khuấy hỗn hợp dưới điều kiện lạnh trong bể nhiệt băng khô/hexan trong 1 giờ, cacbon dioxit được thổi vào hỗn hợp cho đến khi nhiệt độ ngừng tăng trong khi giữ nhiệt độ không thấp hơn -60°C. Thổi bổ sung khí cacbon dioxit cacbon trong 30 phút trong khi làm lạnh trong điều kiện đông lạnh trong hexan, và bổ sung từng giọt axit hydrochloric 4N (1000ml). Chiết lớp lỏng hai lần với etyl axetat (mỗiml 1000, 500ml). Kết hợp các lớp hữu cơ, sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Kết hợp chất rắn thu được trong hexan để cung cấp cho các hợp chất được mô tả trong sơ đồ nêu trên (243g, 96%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7,74 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,6 Hz), 14,53 (1H, br s).

Bước 1-2



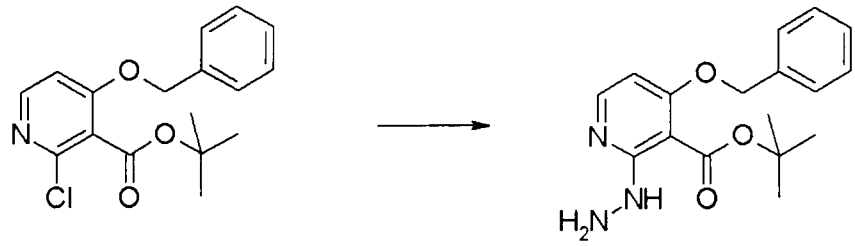
Kết hợp hợp chất (234g) thu được ở bước 1-1 và tetrahydrofuran (1200ml), và bổ sung phức hợp boron triflorua dietyl ete phức tạp (8ml). Sau đó, bổ sung từng giọt tert-butyl 2,2,2-tricloruaaxetimidat (361ml) trong điều kiện đông lạnh. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch lỏng natri hydrogen cacbonat bão hòa (1200ml) và nước (1200ml), chiết lớp lỏng bằng etyl axetat (1200ml). Rửa sạch các lớp hữu cơ với muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Bổ sung hexan (1800ml) vào hỗn hợp tạo thành. Lọc các chất không hòa tan, dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu nhận hợp chất đã được mô tả trong sơ đồ đã được đề cập ở trên (326g) dưới dạng sản phẩm thô. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,63 (9H, s), 7,31 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,31 (1H, d, J = 5,2 Hz).

Bước 1-3



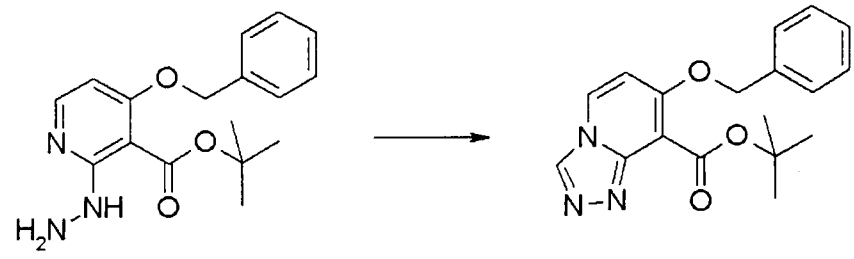
Trong điều kiện nitơ, trộn lẫn natri hydrit (60% dịch huyền phù dầu) (58g) và N, N-dimetylfocmamit (1000ml) trong điều kiện đông lạnh. Hòa tan các hợp chất (326g) thu được ở bước 1-2 trong N, N-dimetylfocmamit (300ml). Ngoài ra bổ sung thêm vào hỗn hợp rượu benzyl (136ml) và N, N-dimetylfocmamit (200ml). Sau khi khuấy trộn trong điều kiện đông lạnh trong 15 phút, bổ sung natri hydrit (60% dịch huyền phù dầu) (5,2g). Sau khi khuấy trộn trong điều kiện đông lạnh trong 20 phút (3000ml), bổ sung nước và lọc chất rắn kết tủa, làm khô dịch lọc trong môi trường áp suất giảm ở 50°C qua đêm. Tinh sạch chất rắn bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 10/1 - etyl axetat). Trộn đều chất rắn trong trong hexan để tạo thành sản phẩm mong muốn. Cô đặc dịch lọc, tinh sạch bằng sắc ký cột, trộn đều trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn. Kết hợp các sản phẩm này để thu nhận hợp chất như đã được mô tả trong sơ đồ trên (334g, hiệu suất 83%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,55 (9H, s), 5,17 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,32-7,42 (5H, m), 8,24 (1H, d, J = 6,0 Hz).

Bước 1-4



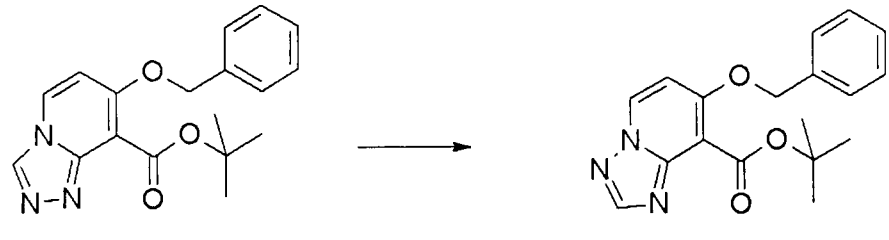
Trộn lẫn các hợp chất (167g) thu được ở bước 1-3, monohydrat hydrazin (127ml) và 1,4-dioxan (1200ml), khuấy trộn hỗn hợp phản ứng tại 94°C trong 17 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, bổ sung etyl axetat (1700ml), và rửa hỗn hợp với dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa (500ml)/nước (500ml), và dung dịch lỏng natri hydro cacbonat (250ml)/nước (250ml) bão hòa, và dung dịch lỏng natri hydro cacbonat (200ml)/nước (200ml) bão hòa. Làm khô các lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc, và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Thực hiện phản ứng trên hai lần, thu nhận hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (266g) dưới dạng sản phẩm thô. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,42 (9H, s), 3,98 (2H, br s), 5,09 (2H, s), 6,32 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,28-7,45 (5H, m), 7,96 (1H, br s), 8,08 (1H, d, J = 5,6 Hz).

Bước 1-5



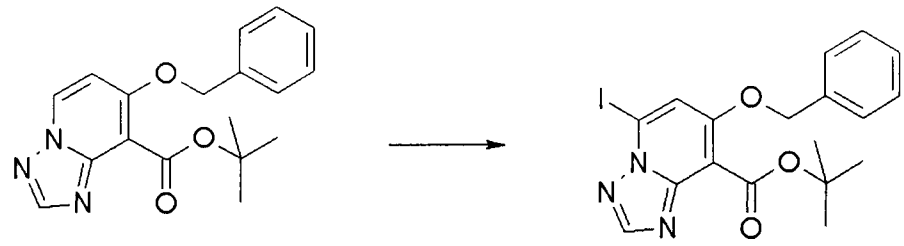
Trộn lẫn hợp chất (266g) thu được giống như trong bước 1-4 và trimetyl octofocmat (1000ml), Bổ sung p-toluensulfonic axit monohydrat (80g), và khuấy trộn hỗn hợp tại 56°C trong 1 giờ. Cô đặc các hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, kết hợp sản phẩm còn lại tạo thành trong hexan/etyl axetat = 2/1, Ngoài ra, kết hợp chất còn lại trong dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa/ nước theo tỉ lệ 1/1 thu nhận hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ đề cập ở trên (209g, 76%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1,49 (9H, s), 5,36 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32-7,50 (5H, m), 8,62 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,13 (1H, s)

Bước 1-6



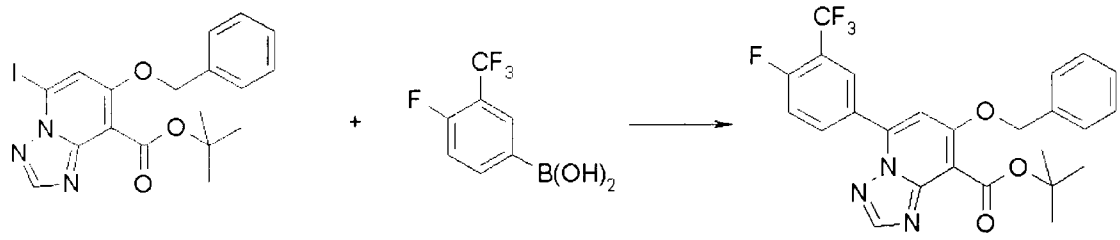
Trộn lẫn các hợp chất (200g) thu được ở bước 1-5 và etyl axetat (600ml), bổ sung mocpholin (160ml) và khuấy trộn hỗn hợp tại 74°C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, và bổ sung nước (600ml). Chiết lớp lỏng với với etyl axetat (400ml), kết hợp các lớp hữu cơ và rửa với dung dịch lỏng kali hydrogensulfat 5% (600ml) và nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu nhận hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ trên (194g, 97%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,59 (9H, s), 5,28 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 8,29 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Bước 1-7



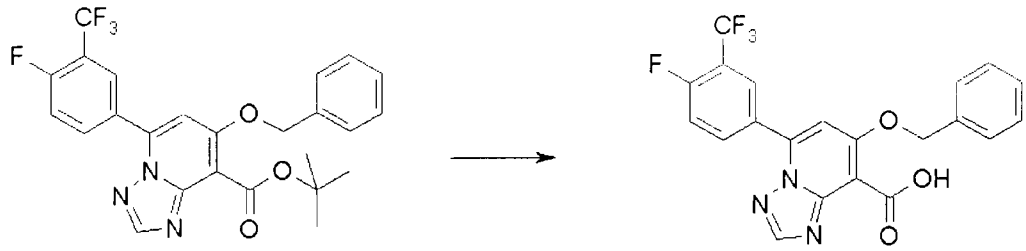
Trong điều kiện nitơ, các hợp chất (194g) thu được ở bước 1-6 và tetrahydrofuran (600ml) được pha trộn theo trong điều kiện đông lạnh trong hexan, và bổ sung từng giọt dung dịch iốt (151g) trong tetrahydrofuran (500ml). Hỗn hợp được bổ sung từng giọt 1,6m lithium bis (trimetylsilyl), amit (788ml) trong điều kiện nhiệt độ không nhỏ hơn -60°C. Sau khi khuấy trộn trong môi trường đông lạnh trong 24h, bổ sung từng giọt hydrocloric axit-etyl axetat (315ml) trong điều kiện nhiệt độ không nhỏ hơn -60°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri sulfit (76g), dung dịch lỏng amoni clorua bão hòa (1000ml), nước (800ml) và hexan/etyl axetat = 1/1 (1000ml). Tiếp tục rửa các lớp hữu cơ với dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa (500ml) và nước muối (800ml), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong môi trường áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Kết hợp sản phẩm thô trong hexan để thu được hợp chất như đã được mô tả trong sơ đồ trên (188g, 70%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1,46 (9H, s), 5,39 (2H, s), 7,33-7,51 (5H, m), 7,87 (1H, s), 8,43 (1H, s).

Bước 1-8



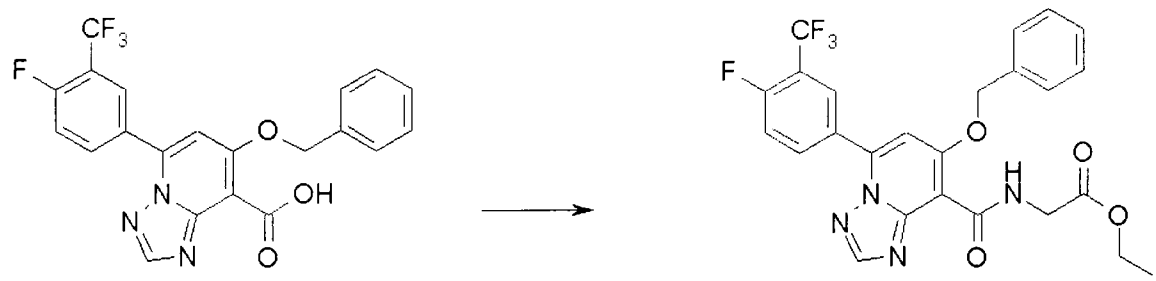
Trộn hợp chất (60g) thu được ở bước 1-7, axit 4-fluoro-3-(trifluorometyl) phenylboronic (29g), phức hệ [1,1 '-bis (diphenylphosphino) ferocen] palladium (II) diclorua dicloruametan (1:1) (5,4g), kali phosphat (113g) và 1,2-dimetoxyetan (600ml), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, chiết hỗn hợp vơi etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulphat khan, lọc và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Tinh sạch chất rắn thu được bằng sắc ký cột (dung môi: cloruafom/etyl axetat = 10/1) để thu được sản phẩm thô của hợp chất đã mô tả trong sơ đồ trên. Kết hợp chất này trong ete diisopropyl/hexan = 1/1 (500ml) để thu được hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (45g, 70%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,61 (9H, s), 5,33 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,35-7,48 (6H, m), 8,04 (1H, dd, J = 6,7, 2,1 Hz), 8,11-8,15 (1H, m), 8,31 (1H, s).

Bước 1-9



Trộn hợp chất (45g) thu được ở bước 1-8 và 1,4-dioxan (450ml), bổ sung dung dịch 4N natri hydroxit (116ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 100°C trong 17 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Ngoài ra bổ sung nước (450ml), trung hòa hỗn hợp với 6N axit hydrochloric (77ml) trong điều kiện đông lạnh, thu kết tủa rắn tạo thành bằng cách lọc để thu nhận hợp chất như đã được mô tả trong sơ đồ trên (43g). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5,51 (2H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,50-7,52 (2H, m), 7,63 (1H, s) 7,80 (1H, dd, J = 10,5, 8,9 Hz), 8,40-8,48 (2H, m), 8,48 (1H, s).

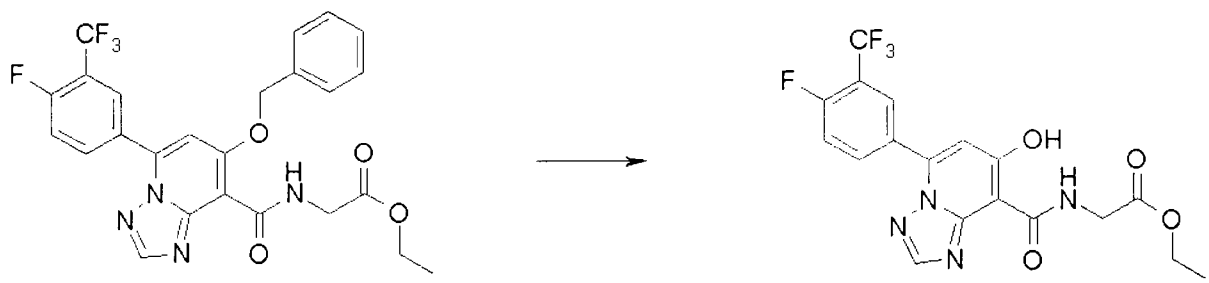
Bước 1-10



Trộn hợp chất (43g) thu được ở bước 1-9, glyxin etyleste hydroclorua (15g), 1-hydroxybenzotriazole hydrat (17g) và N, N-dimetylfocmamit (430ml), bổ sung trietylamin (15ml) và 1 -etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua (21g) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy đều ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, bổ sung nước (860ml) và dung dịch hydrogen natri cacbonat bão hòa (215ml), thu kết tủa rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (43g, 84%).

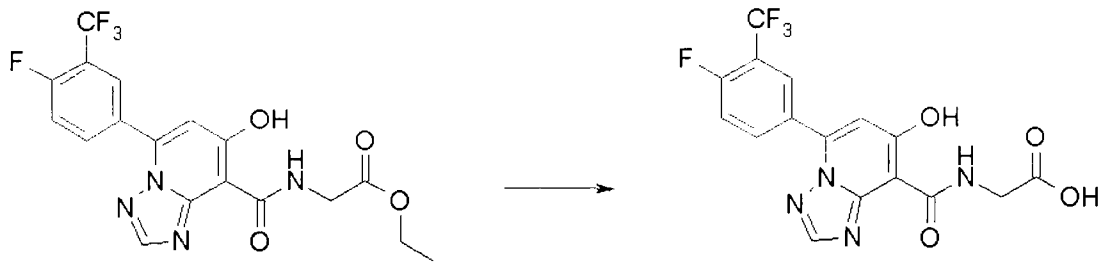
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,47 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,32-7,43 (4H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 6,4, 2,0 Hz), 8,10-8,14 (1H, m), 8,31 (1H, s), 9,72 (1H, t, J = 4,8 Hz).

Bước 1-11



Trộn hợp chất (43g) thu được trong bước 1-10 và trifluoroaxit axetic (430ml), khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. bổ sung metanol (86ml) và nước (430ml), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30', thu nhận chất rắn kết tủa bằng cách lọc. tinh sạch chất này bằng sắc ký cột (dung môi: cloruafom/etyl axetat = 10/1) để tạo thành hợp chất như trong sơ đồ (28g, 79%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,87 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 9,7, 8,9 Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 8,24 (1H, dd, J = 6,9, 2,4 Hz), 8,26 (1H, s), 10,15 (1H, t, J = 5,2 Hz), 14,13 (1H, s).

Bước 1-12



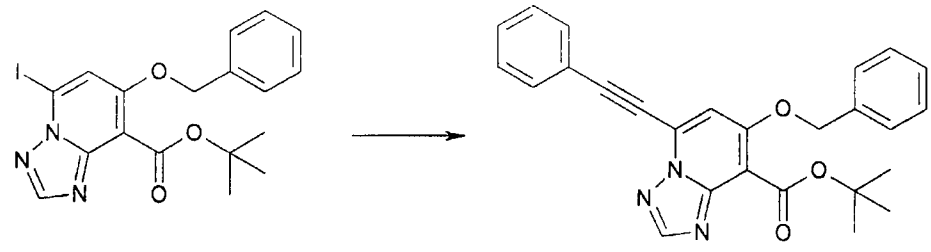
Trộn hợp chất (27g) thu được trong bước 1-11 và 2-propanol (540ml), bổ sung dung dịch lỏng 4N lithium hydroxit (64ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ, bổ sung axit hydrocloric 6N (43ml). Làm mát phản ứng từ từ bằng các khuấy trộn và kết tủa các tinh thể ở 37°C. Bổ sung nước (270ml) và thu các tinh thể bằng các lọc để thu nhận hợp chất như đã trình bày trong sơ đồ (22g, 87%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 10,5, 9,3 Hz), 8,36-8,40 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,60 (1H, s), 9,97 (1H, br), 14,38 (1H, br).

Chuyển hợp chất thu được sang hydroclorua theo như phương pháp thông thường để tạo thành hợp chất trong ví dụ 1. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

Ví dụ 2

Điều chế axit hydroclorua [(7-hydroxy-5-phenetyl [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic

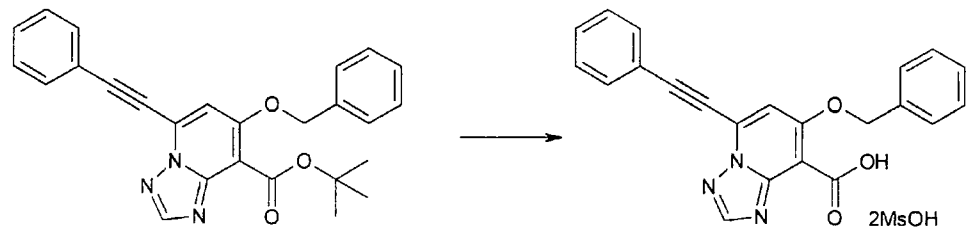
Bước 2-1



Trộn hợp chất (5,00g) thu được ở bước 1-7, toluen (35ml), tiếp tục bổ sung phenylaxetylen (1,34ml), và palladium bis (triphenylphosphin) diclorua (0,233g), đồng iốt (0,063g) và trietylamin (1,85ml) trong điều kiện đông lạnh. Sau khi khuấy đều ở

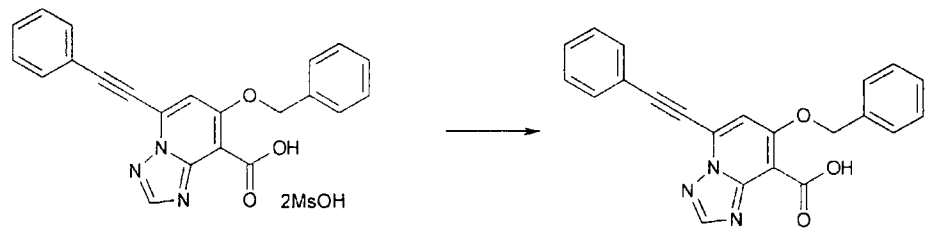
nhiệt độ phòng trong 2 giờ, bổ sung dung dịch amoniac lỏng 5% (35ml). Tiếp tục rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch amoniac lỏng 5%, dung dịch lỏng amoni clorua bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulphat khan. Sau khi lọc, cô đặc dịch lọc trong môi trường áp suất giảm và tinh sạch chất tạo thành bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 3/1 - 1/1). Kết hợp các hợp chất thu được trong hexan để tạo thành hợp chất như được mô tả trong sơ đồ (3,84g, 82%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1,48 (9H, s), 5,42 (2H, s), 7,36 (1H, tt, J = 7,1, 1,8 Hz),7,40-7 0,45 (2H, m), 7,48 (2H, dt, J = 7,0, 1,9 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,72 (2H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,78 (1H, s), 8,49 (1H, s).

Bước 2-2



Trộn hợp chất (3,84g) thu được ở bước 2-1, toluen (29ml) và etyl axetat (9,5ml), bổ sung từng giọt hỗn hợp của axit metansulfonic (2,34ml) và etyl axetat (2,34ml) trong 10 phút ở nhiệt độ phòng (có khuấy trộn). Sau khi khuấy đều ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, bổ sung etyl axetat (9,5ml) vào hỗn hợp phản ứng, thu chất rắn bằng cách lọc để tạo thành các hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (4,94g, 98%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2,38 (6H, s), 5,48 (2H, s), 7,37 (1H, tt, J = 7,2, 1,7 Hz),7,41-7.45 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,53-7,62 (3H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,67 (1H, s).

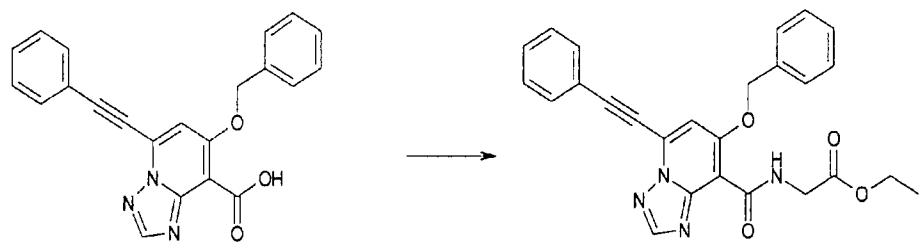
Bước 2-3



Trộn hợp chất (4,94g) thu được ở bước 2-2 và N, N-dimetylfocmamit (30ml) ở

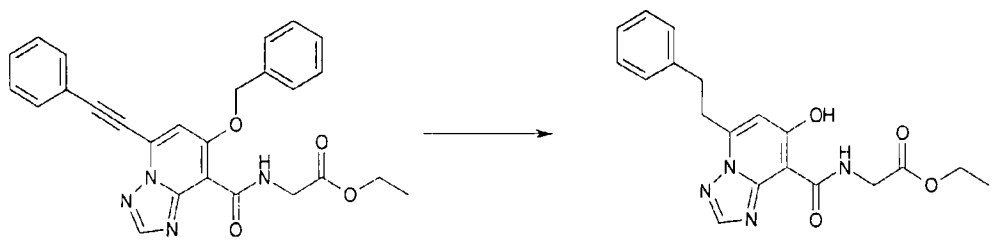
nhiệt độ phòng, bổ sung từng giọt nước (50ml) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Thu nhận chất rắn kết tủa bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (3,20g, 98%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5,45 (2H, s), 7,36 (1H, tt, J = 7,4, 2,1 Hz), 7,43 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 7,72 (2H, dd, J = 6,7,1,9 Hz), 7,78 (1H, s), 8,51 (1H, s), 13,59 (1H, s).

Bước 2-4



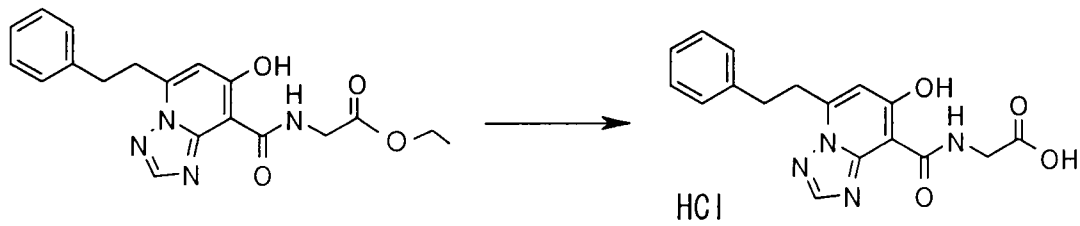
Hợp chất (3,20g) thu được ở bước 2-3 được phản ứng với glyxin etyl este hydroclorua (1,33g) giống như ví dụ 1, bước 1-10, để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ trên (3,38 g, 81%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,10 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,5 Hz), 5,44 (2H, s), 7,34 (1H, tt, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,52-7,58 (5H, m), 7,71-7,74 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,18 (1H, t, J = 5,8 Hz).

Bước 2-5



Dung dịch của hợp chất (3,38g) thu được trong bước 2-4 trong tetrahydrofuran (34ml) và metanol (17ml) được bổ sung cacbon palladium 5% (0,34g), khuấy trộn hỗn hợp trong điều kiện hydrogen trong môi trường hydro và áp suất thường trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua màng lọc và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Tinh sạch chất còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: cloruafom/metanol = 20/0 - 20/1) và kết hợp trong ete hexan/diisopropyl = 1/1 để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (2,29g, 83%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,12 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,82 (1H, s), 7,18-7,32 (5H, m), 8,58 (1H, s), 9,87 (1H, t, J = 5,6 Hz), 14,12 (1H, s).

Bước 2-6

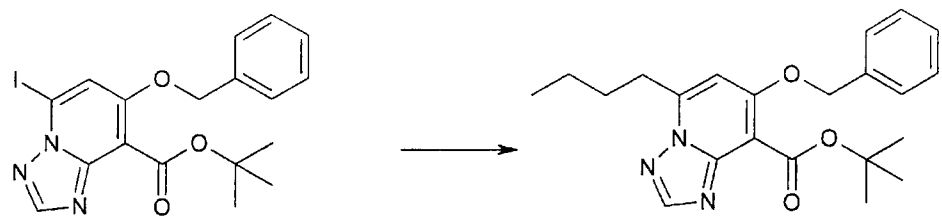


Thủy phân hợp chất (2,28g) thu được trong bước 2-5 giống như bước 1-12, chuyển hợp chất thu được sang hydroclorua theo phương pháp thông thường để tạo thành hợp chất đầu (2,16g). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 8,60 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

Ví dụ 3

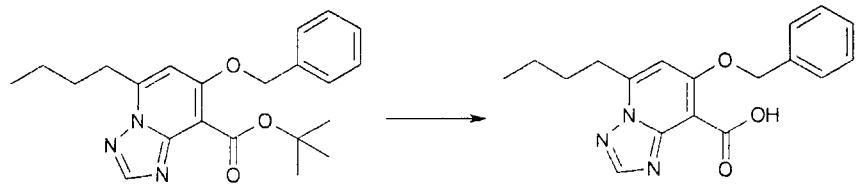
Điều chế axit hydroclorua [(5-butyl-7-hydroxy 1,2,4 triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic

Bước 3-1



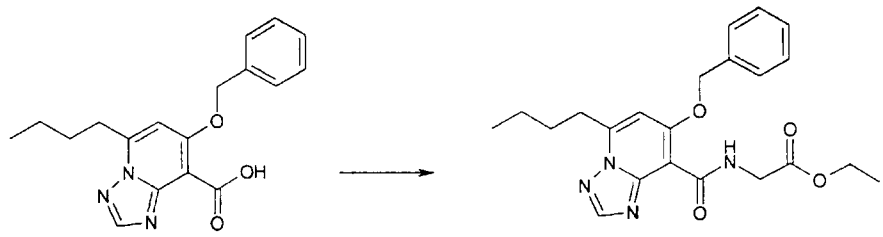
Trộn hợp chất (0,2g) thu được ở bước 1-7, phức hệ [1,1-bis (diphenylphosphino) ferocen] palladium (II) diclorua dicloruametan (1:1) (0,011g), axit butylboronic (0,050g), bạc (I) oxit (0,12g), kali cacbonat (0,15g) và tetrahydrofuran (1,6ml), khuấy trộn hỗn hợp tại 80°C trong 40 giờ. Lọc vật liệu không hòa tan và cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch chất còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 8/2 - 6/4) để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (0,13g, 77%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,7 Hz), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 5,38 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 5H), 8,39 (s, 1H).

Bước 3-2



Loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của các hợp chất (53,7g) thu được ở bước 3-1 giống trong bước 2-2 để tạo thành axit carboxylic như hỗn hợp (69,8g, 80%) với axit metansulfonic (290% mol). Xử lý hỗn hợp giống như trong bước 2-3 để tạo thành hợp chất mô tả trong sơ đồ như hỗn hợp (42,8g, 99%) với axit metansulfonic (50 mol%). ^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,7 Hz), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,34 (s, 1,5H), 3,14 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 5,47 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 4H),7,48-7.53 (m, 2H), 8.73 (s, 1H).

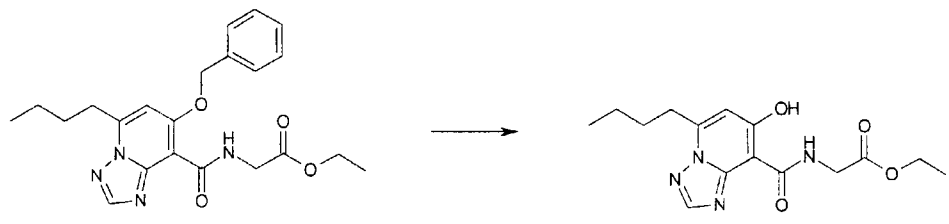
Bước 3-3



Cho hợp chất thu được (42,8g) trong bước 3-2 phản ứng với etyl este hydroclorua glyxin (19,3g) giống như trong bước 1-10 để tạo thành hợp chất như được mô tả trong sơ đồ (43,5g, 92%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,26 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,33 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 5,41 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,29-7,55 (m, 5H), 8,28 (s, 1H), 9,77 (t, 1H, J = 5,2 Hz).

Bước 3-4



Thu nhận hợp chất mô tả trong sơ đồ (5,0g, 90%) từ các hợp chất (7,2g) thu được ở bước 3-3 giống như trong bước 2-5.

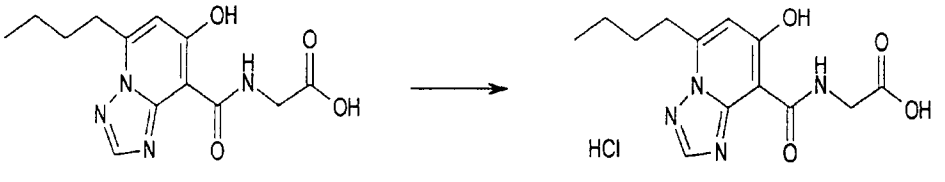
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H) 1,71-1,81 (m, 2H) 3,09 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,16 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 4,29 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,88 (br, 1H), 14,14 (1H).

Bước 3-5

Thu nhận hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (4,56g) từ các hợp chất (4,94g) thu được từ bước 3-4 giống như bước 1-12.

^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br, 1H), 14,26 (br, 1H).

Bước 3-6



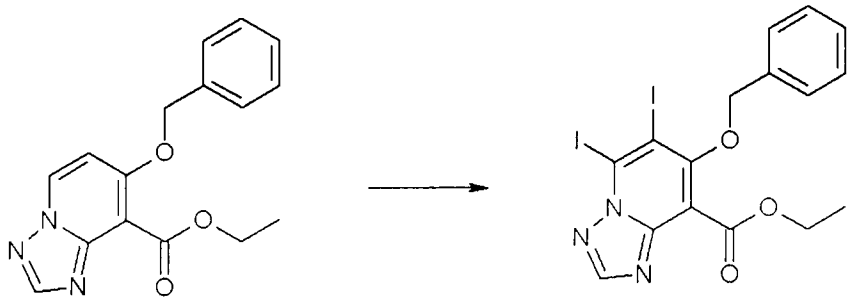
Trộn hợp chất (4,56g) thu được ở bước 3-5 và dung dịch 4N axit hydrochloric/etyl axetat (91ml), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Cô đặc dịch huyền phù của phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung hexan (100ml) vào hỗn hợp còn lại và cô đặc hỗn hợp 2 lần trong điều kiện áp suất giảm. Chất còn lại được bổ sung hỗn hợp dung dịch (100ml) của ete dietyl/hexan (= 1/2 hỗn hợp) và khuấy trộn trong 30 phút. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất đầu (4,88g, 96%).

^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

Ví dụ 4

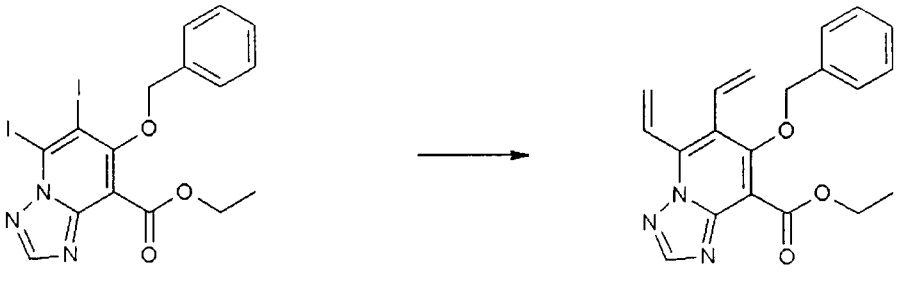
Điều chế axit hydroclorua [(5,6-dietyl-7-hydroxy 1,2,4 triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic

Bước 4-1



Trong môi trường nitơ, thu nhận hợp chất (3,98g) giống như trong bước 1-6 và trộn với tetrahydrofuran (40ml), bổ sung từng giọt dung dịch iốt (3,4g) trong tetrahydrofuran (16ml) trong môi trường đông lạnh trong etanol biến tính. Bổ sung từng giọt 1M lithium bis (trimetylsilyl), amit (26,8ml) trong 10 phút vào hỗn hợp. Sau khi khuấy trộn trong 2,5 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp dung dịch lỏng clorua amoni (40ml) bão hòa và nước (40ml) trong điều kiện đông lạnh. Bổ sung natri sulfit (1,7g), và tách lớp hữu cơ từ hỗn hợp. Cô đặc lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm, kết hợp chất còn lại tạo thành với lớp lỏng và chiết hỗn hợp hai lần với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ đã bằng nước muối bão hòa (70ml), sấy khô trên natri sulfat, lọc natri sulfat, và cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch chất còn lại bằng sắc ký cột. Tái kết tinh sản phẩm tinh sạch trên từ heptan/cloruafom để thu được sản phẩm như trong sơ đồ (0,295g, 4%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,38 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,50 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,22 (s, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,33 (s, 1H).

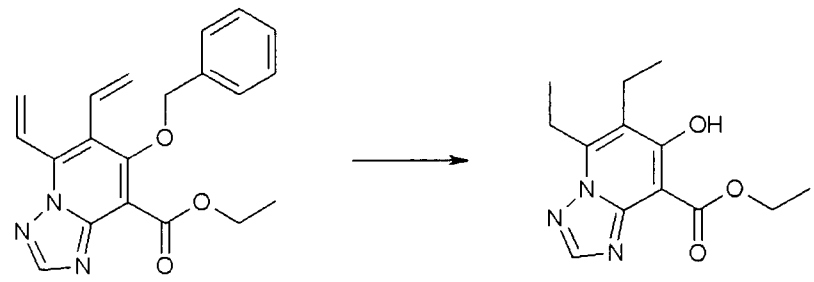
Bước 4-2



Giống như ví dụ 1, bước 1-8, các hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (0,019g, 30%) thu được từ các hợp chất (0,1g) ở bước 4-1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,38 (t, 3H, J= 7,1 Hz), 4,50 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,09 (s, 2H), 5,73 (dd, 1H, J= 17,7, 1,4 Hz), 5,76 (dd, 1H, J= 11,5, 1,4 Hz), 6,05 (dd, 1H, J=11,5, 1,4 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 17,7, 11,7 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 17,7, 1,2Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 17,7, 11,5 Hz), 7,35-7,44 (m, 5H), 8,37 (s, 1H).

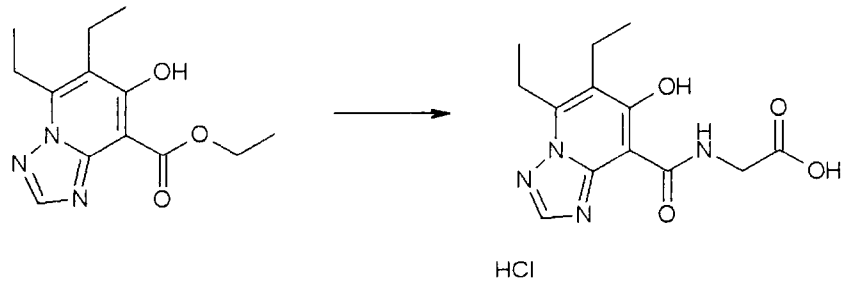
Bước 4-3



Giống như trong ví dụ 2, bước 2-5, các hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (0,020g, 75%) thu được từ các hợp chất (0,036g) ở bước 4-2.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,23 (t, 3H, J= 7,5 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,52 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 2,78 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,25 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 4,64 (q, 2H,J = 7,3 Hz), 8,26 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Bước 4-4



HCl

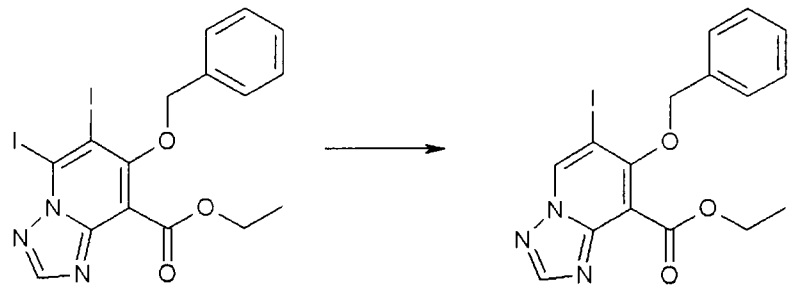
Trộn hợp chất (0,020g) thu được ở bước 4-3 và 2-metoxyetanol (2ml), bổ sung muối natri glyxin (0,030g). Sau khi khuấy trộn ở 130°C trong 1,5 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng. Bổ sung axit clohydric 1N (0,34ml) và nước (10ml), tiếp tục khuấy trộn hỗn hợp phản ứng. Thu nhận kết tủa bằng cách lọc và sấy khô trong môi trường áp suất giảm. Bổ sung vào chất rắn thu được etyl axetat (1ml) và axit hydrochloric 4N-etyl axetat (0,1ml), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất đầu (0,052mg, 67%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1,15 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,72 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,20 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J =

5,6 Hz).

Ví dụ 5

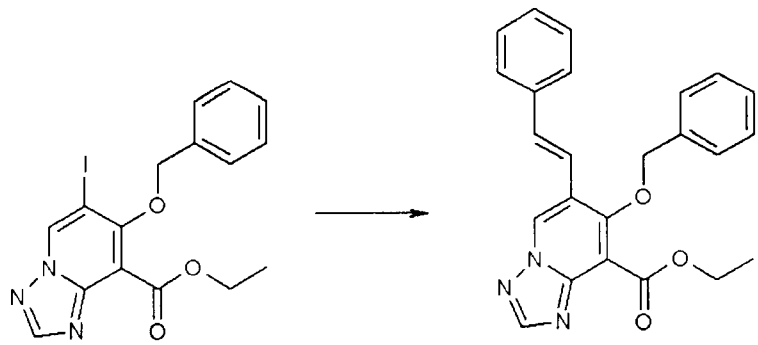
Điều chế axit hydroclorua [(7-hydroxy-6-phenetyl [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic

Bước 5-1



Thu hợp chất (1,31g) giống như phương pháp trong Ví dụ 4, bước 4-1, trộn tetrakis (triphenylphotphin) palladium (0) (0,137g) và tetrahydrofuran (15ml), bổ sung hydrit tri-n-butyltin (0,7ml) trong điều kiện đông lạnh. Sau khi khuấy trộn ở điều kiện đông lạnh trong 20 phút, tiếp tục khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Tinh sạch chất còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 10/0 - 1/1) để tạo thành hợp chất như được mô tả trong sơ đồ (0,44g, 44%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,39 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,51 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H).

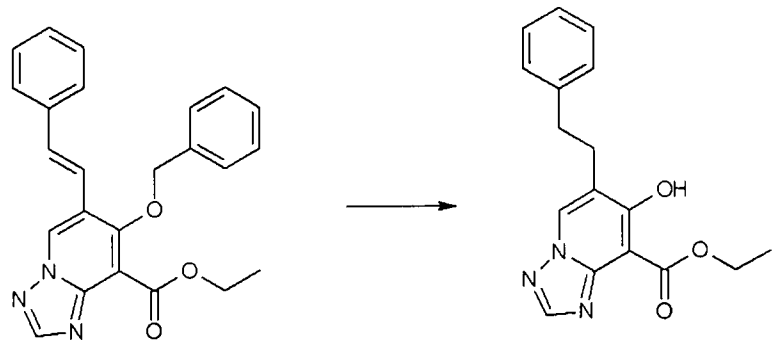
Bước 5-2



Giống như Ví dụ 1, bước 1-8, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (0,078g, 109%) thu được từ các hợp chất (0,070g) ở bước 5-1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,43 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,54 (q, 2H, J= 7,1 Hz), 5,17 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,29-7,45 (m, 11H), 8,34 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Bước 5-3



Giống như Ví dụ 2, bước 2-5, hợp chất mô tả trong sơ đồ trên (0,037g, 72%) thu được từ hợp chất (0,070g) ở bước 5-2.

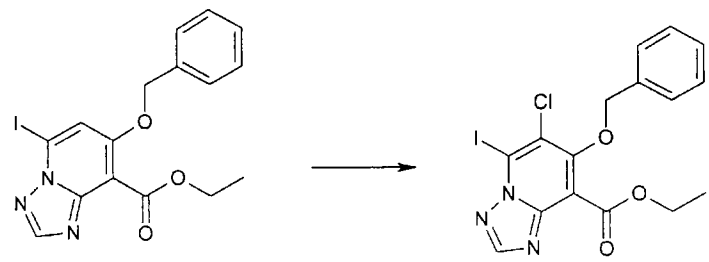
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,54 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,00 (s, 4H), 4,66 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,16-7,31 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

Chuyển các hợp chất thu được trong bước sang hydroclorua giống như Ví dụ 4, bước 4-4 và theo phương pháp thông thường để tạo thành hợp chất đầu. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2,93 (s, 4H), 4,22 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,19 (tt, 1H, J = 7,1, 1,8 Hz), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Ví dụ 6

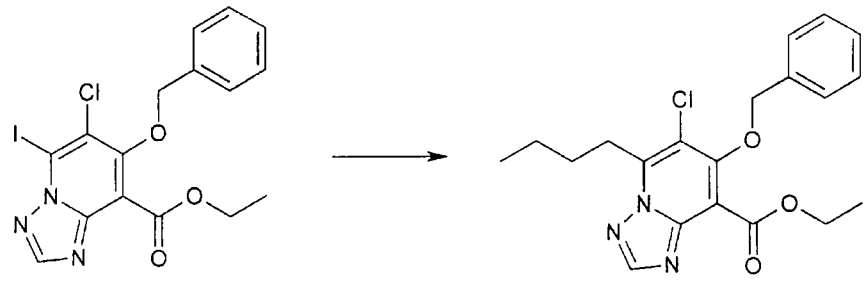
Điều chế axit hydroclorua [(5-butyl-6-clorua-7-hydroxy 1,2,4 triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic

Bước 6-1



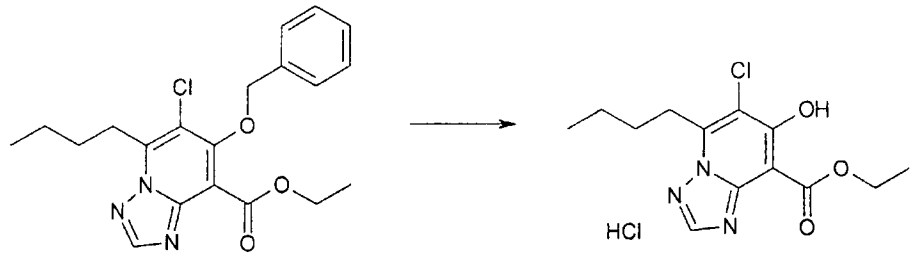
Thu hợp chất (200mg) giống như Ví dụ 4, bước 4-1, trộn hexacloruaetan (224mg) và tetrahydrofuran (4,0ml), bổ sung lithium bis (trimetylsilyl), amit (0,473ml) tại -78 °C. Sau khi khuấy trộn tại -78°C trong 2 giờ, hỗn hợp đã từ từ ấm lên đến -40°C. Sau đó, bổ sung từng giọt dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa, và bổ sung etyl axetat. Tách các lớp hữu cơ từ hỗn hợp, chiết lớp lỏng hai lần với etyl axetat.

Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa lại hai lần với nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 3/1 - 2/1) để tạo thành sản phẩm thô (180mg) có thành phần chính là các hợp chất được như đã mô tả.



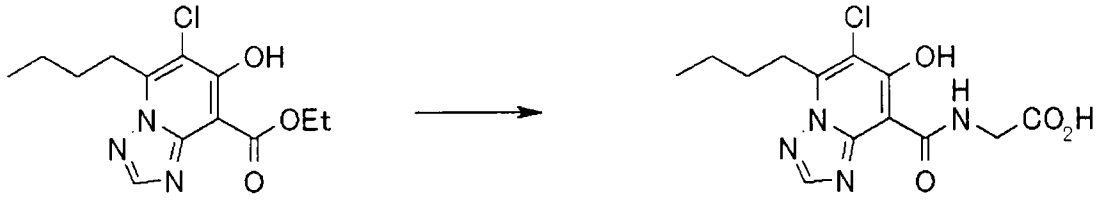
Giống như ví dụ 3, bước 3-1, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (71mg) thu được từ các hợp chất (180mg) ở bước 6-1. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J= 7,1 Hz), 1,37-1,47 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 3,32-3,37 (2H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,19 (2H, s), 7,37-7,52 (5H, m), 8,57 (1H, s).

Bước 6-3



Trộn hợp chất (70mg) thu được ở bước 6-2 và trifluoroaxit axetic (1ml), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cloruafom và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tiếp tục bổ sung vào dung dịch axit hydrochloric 4N-etyl axetat (1ml) và khuấy trộn hỗn hợp. Bổ sung hexan (3ml) vào hỗn hợp này. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (50mg, 83%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (3H, t, J= 7,1 Hz), 1,37-1,45 (2H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 3,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 8,69 (1H, s).

Bước 6-4



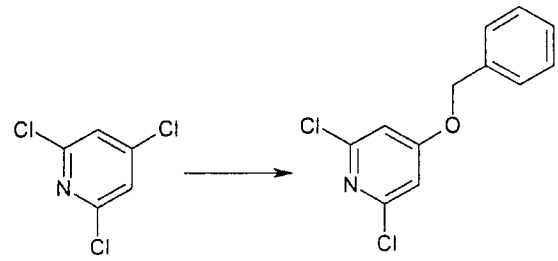
HCl HCl

Giống như ví dụ 4, bước 4-4, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (48mg, 88%) thu được từ hợp chất (50mg) ở bước 6-3. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, J = 2,8 Hz), 8,74 (br, 1H), 10,20 (br, 1H).

Ví dụ 7

Điều chế axit hydroclorua (7-hydroxy-2-metyl-5-phenetyl 1,2,4 triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic.

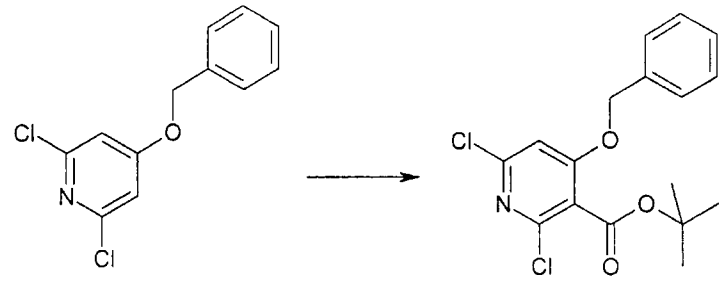
Bước 7-1



Trộn 2,4,6-Tricloruapyridin (50g) và N, N-dimetylfocmamit (400ml), bổ sung natri hydrit (60% dịch huyền phù dầu) (11,5g) trong môi trường đông lạnh. Bổ sung từng giọt rượu benzyl ở điều kiện lạnh vào hỗn hợp (28ml) trong 40 phút, khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ trên trong 3 giờ. Bổ sung từng giọt nước (550ml) trong điều kiện lạnh và thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (50g, 72%).

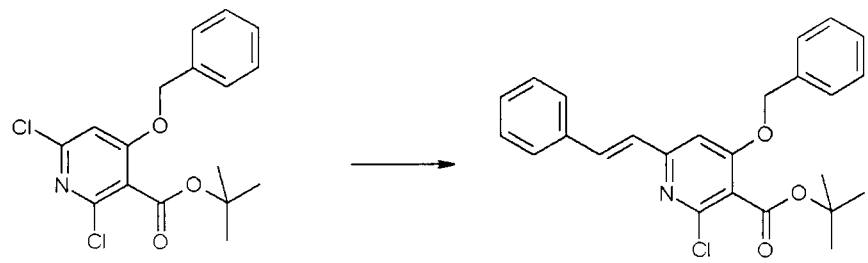
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,11 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,36-7,46 (m, 5H).

Bước 7-2



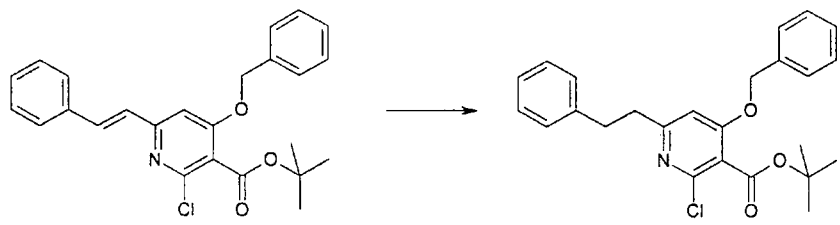
Trong điều kiện đông lạnh có axeton khô, trộn tetrahydrofuran (250ml) và n-butyllithium (1,65m, 119ml), bổ sung từng giọt hợp chất (50g) thu được trong bước 7-1 trong tetrahydrofuran (110ml) trong 30 phút. Tiếp tục bổ sung từng giọt dung dịch di-tert-butyl-dicacbonat (45ml) trong tetrahydrofuran (100ml) trong 1 giờ, và khuấy trộn hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Bổ sung nước (450ml) để dập tắt phản ứng, bổ sung etyl axetat (200ml) để tách các lớp hữu cơ và rửa sạch các lớp hữu cơ với nước (200ml), nước muối bão hòa (200ml). Cô đặc các lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh sạch chất còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 50/0-11/1), kết hợp chất rắn thu được trong hexan (100ml) để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (15,7g, 31%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,53 (s, 9H), 5,11 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H).

Bước 7-3



Trộn hợp chất (15g) thu được ở bước 7-2 và 1,4-dioxan (150ml), bổ sung kali cacbonat (18g), axit phenylvinylboric (7,1g), phức hệ 1,1 '-bis (diphenylphosphino) ferocen palladium (II) diclorua dicloruametan (1:1) (1,8g) và nước (45ml) và khuấy trộn hỗn hợp ở 80°C trong 1,5 giờ. Bổ sung axit phenylvinylboric (0,64g) và khuấy trộn hỗn hợp trong 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng, và bổ sung nước, etyl axetat và nước muối bão hòa để phân tách các lớp hữu cơ. Cô đặc các lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh sạch chất còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: cloruafom).Bổ sung vào chất rắn thu được rượu isopropyl (100ml), kết hợp hỗn hợp tại 70°C trong 0,5 giờ ở điều kiện đông lạnh để tạo thành sản phẩm như mô tả trong sơ đồ (11,5g, 62%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,55 (s, 9H), 5,21 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,30-7,44 (m, 8H), 7,56 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 16,1 Hz).

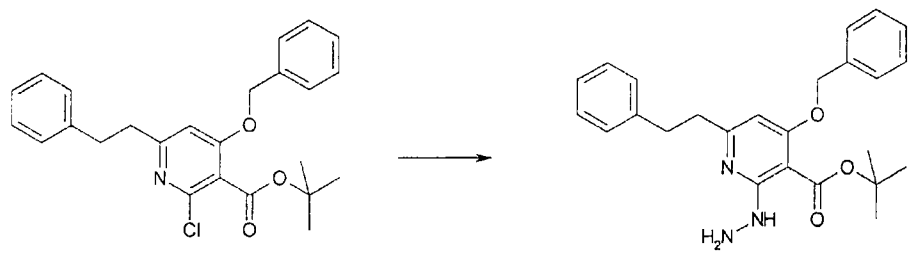
Bước 7-4



Trộn hợp chất (11,5g) thu được ở bước 7-3, etyl axetat (120ml) và 2% bạch kim-cacbon (2,5g), khuấy trộn hỗn hợp trong môi trường hydro (3,8kgf/cm2) tại nhiệt độ phòng trong 23 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng lọc, cô đặc dịch lọc để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (11,5g, 100%).

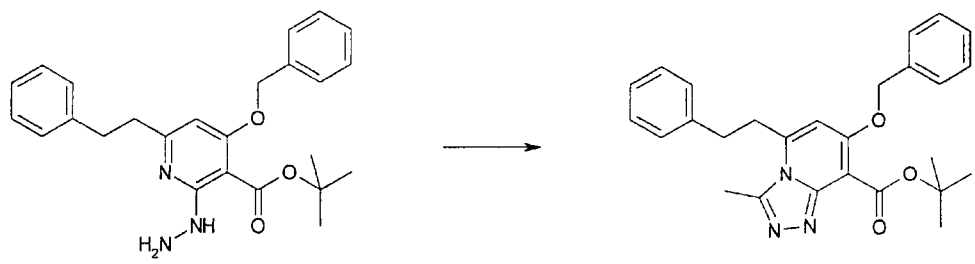
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,55 (s, 9H), 3,02 (br, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,16-7,41 (m, 10H).

Bước 7-5



Giống như Ví dụ 1, bước 1-4, hợp chất mô tả trong sơ đồ trên (11,9g, 104%) thu được từ hợp chất (11,5g) ở bước 7-4. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,39 (s, 9H), 2,92 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 4,05 (br s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,16-7,43 (m, 10H), 8,10 (s, 1H).

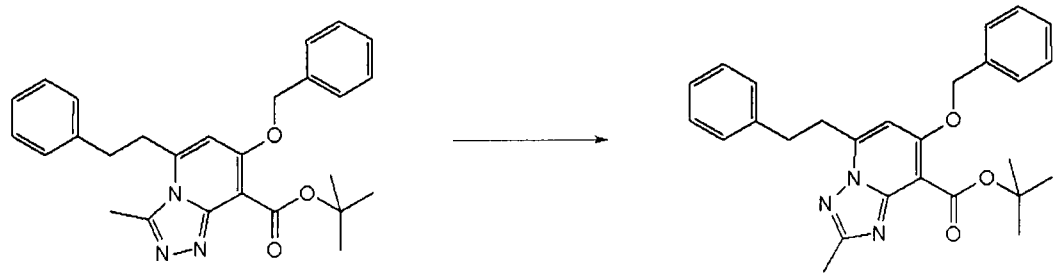
Bước 7-6



Trộn hợp chất (126mg) thu được ở bước 7-5, p-toluensulfonic axit monohydrat (50mg) và trimetyl octofocmat (1ml), bổ sung toluen (1ml) và đun nóng hỗn hợp ở 60°C trong 1 giờ. Bổ sung từng giọt hỗn hợp phản ứng trên vào dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa trong điều kiện nhiệt độ phòng và bổ sung etyl axetat để phân

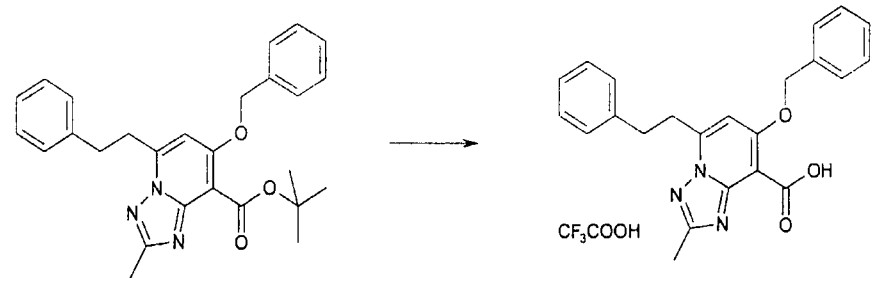
tách lớp hữu cơ. Cô đặc các lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh sạch sản phẩm cô đặc còn lại bằng sắc ký lớp mỏng (dung môi: cloruafom/metanol = 9:01) để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (32mg, 24%). ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1,51 (9H, s), 2,93 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,16 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,14-7,48 (10H, m).

Bước 7-7



Giống như ví dụ 1, bước 1-6, hợp chất được mô tả trong sơ đồ (29mg, 53%) thu được từ các hợp chất (55mg) ở bước 7-6. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1,49 (9H, s), 2,52 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,16 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,15-7,19 (3H, m), 7,24-7,28 (2H,m), 7,32-7,44 (5H, m).

Bước 7-8



Trộn hợp chất (54mg) thu được trong bước 7-7 và 0,5ml (cloruafom), bổ sung trifluoroaxit axetic (0,22ml), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, và chưng cất chất còn lại đồng thời với toluen để tạo thành sản phẩm thô (69mg) có hợp chất chính như được mô tả trong sơ đồ trên.

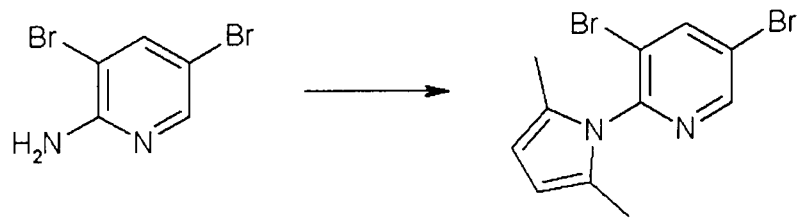
Xử lý hợp chất thu được trong bước này giống với Ví dụ 1, bước 1-10 bước 1-12, cuhyeenr các hợp chất thu được sang hydro bằng phương pháp thông thường để tạo thành hợp chất đầu.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2,52 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 9,81 (t, 1H, J= 5,5 Hz).

Ví dụ, 8

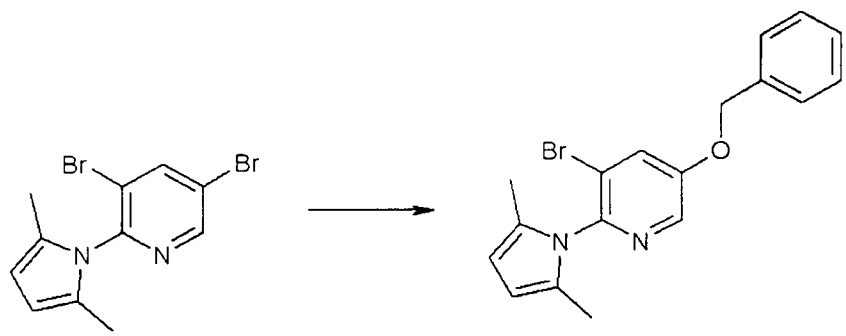
Điều chế axit hydroclorua {[8-(3,3-dimetyl-butyl)-6-hydroxy 1,2,4 triazolo [1,5-a] pyridin-5-cacbonyl] amino} axetic

Bước 8-1



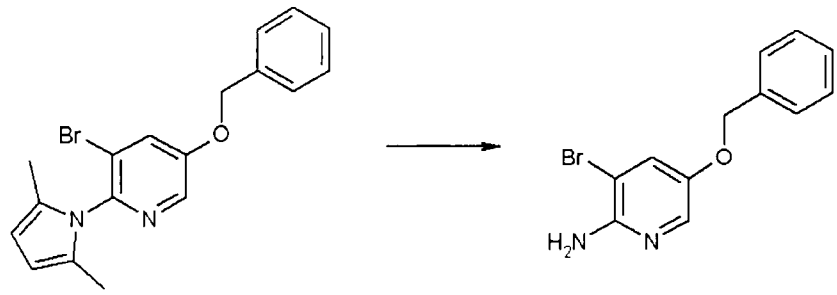
Hòa tan 2-Amino-3,5-dibromopyridin (50,4g), 2,5-hexandion (23,5g) p-toluensulfonic và axit monohydrat (2,7g) trong toluen (300ml), và đun nóng hỗn hợp trong bình ngưng hồi lưu trong 5 giờ, đồng thời loại bỏ nước. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, bổ sung etyl axetat, tiếp tục rửa hỗn hợp với dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa (một lần). Làm khô các lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc, và cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo thành sản phẩm thô (66,6g) của hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2,00 (6H, s), 5,92 (2H, s), 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Bước 8-2



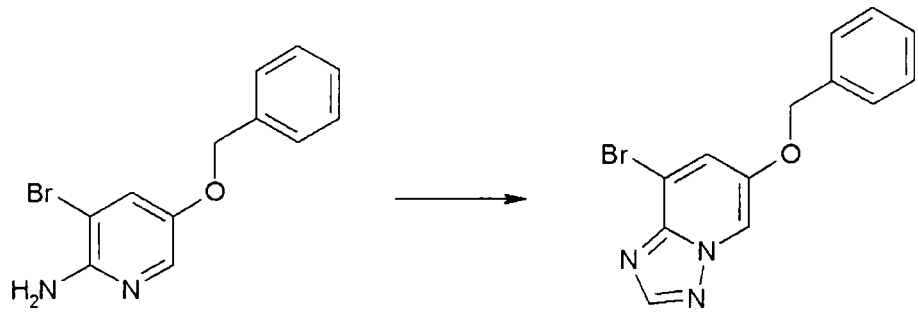
Giống như ví dụ 1, bước 1-3, hợp chất mô tả trong sơ đồ trên (58,4g, 82%) thu được từ hợp chất (66,6g) ở bước 8-1. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,99 (6H, s), 5,15 (2H, s), 5,89 (2H, s), 7,37-7,48 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,31 (1H, d, J= 2,8 Hz).

Bước 8-3



Trộn hợp chất (58,4g) thu được ở bước 8-2, hydroxylamoni clorua (233g), etanol (600ml) và nước (350ml). Bổ sung từng giọt trietylamin (46ml), etanol (100ml) vào hỗn hợp và đun nóng hỗn hợp trong bình ngưng hồi lưu ở 95°C trong 89 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng, bổ sung 50% dung dịch lỏng natri hydroxit (96ml), 8N dung dịch natri hydroxit (134ml) và dung dịch lỏng natri hydro cacbonnat (50ml). Bổ sung nước (1800ml) trong nhiệt độ phòng, khuấy trộn hỗn hợp trong 1 giờ và thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Làm khô chất rắn trên trong điều kiện áp suất giảm qua đêm và kết hợp trong 2-propanol (120ml) để tạo thành sản phẩm như được mô tả trong sơ đồ (34,3g, 75%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,60 (2H, br s), 5,00 (2H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,41 (1H, d, J= 2,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,8 Hz).

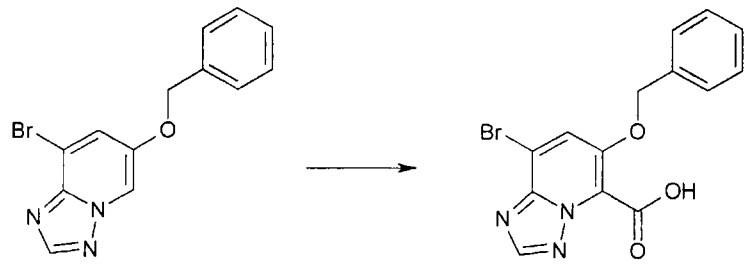
Bước 8-4



Trộn hợp chất (7,25g) thu được ở bước 8-3, N, N-dimetylfocmamit (11ml) và N, N-dimetylfocmamit dimetyl axetal (11ml), khuấy trộn ở 130°C trong 15 phút. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung metanol (58ml) pyridin (4,2ml), và axit hydroxylamin-O-sulfonic 4,1g) vào hỗn hợp trong điều kiện đông lạnh. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ phòng qua đêm, bổ sung nước (29ml) và dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa (58ml) trong điều kiện đông lạnh, tiếp tục khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (6,13g, 78%).

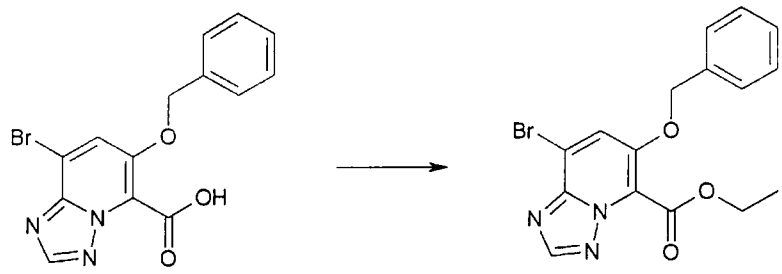
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,09 (s, 2H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,66 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,29 (s, 1H).

Bước 8-5



Giống như ví dụ 1, bước 1-1, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (5,67g, 49%) thu được từ các hợp chất (10g) bước 8-4. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5,33 (s, 2H), 7,31-7,49 (m, 5H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

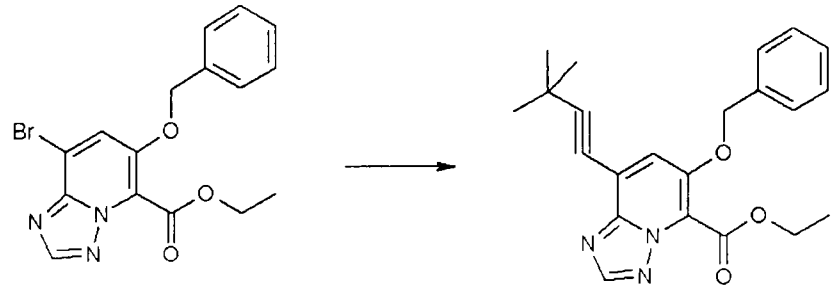
bước 8-6



Hợp chất (5,68g) thu được ở bước 8-5 được bổ sung toluen (57ml), và bổ sung N, N-dimetylfocmamit dietyl axetal (4,5ml) thành 3 phần tại 80°C. Sau khi kết thúc phản ứng, cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm, tinh sạch chất tạo thành bằng sắc ký cột (dung môi: cloruafom/etyl axetat = 10/1 - 4/1). Bổ sung hexan vào hợp chất tạo thành, kết hợp các chất rắn kết tủa để thu được hợp chất như được mô tả trong sơ đồ (4,68g, 69%).

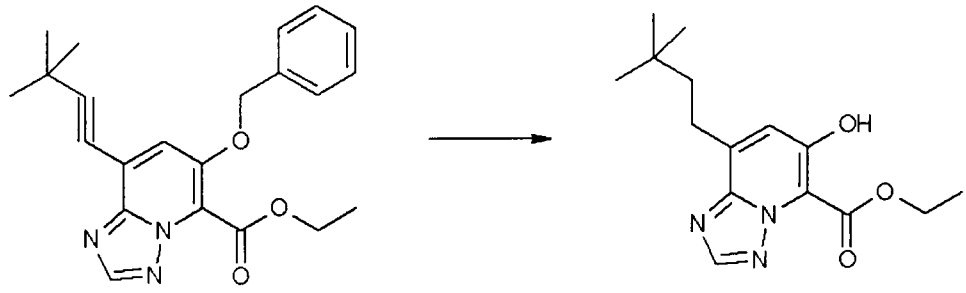
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,53 (q, 2H, J= 7,1 Hz), 5,21 (s, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Bước 8-7



Hợp chất (100mg) thu được trong bước 8-6, tert-butylaxetylen (0,1ml), bis palladium (triphenylphosphin) (II) diclorua (18mg), và đồng iốt (I) (5mg) được bổ sung vào một chiếc lọ có nắp đạy. Bổ sung vào hỗn hợp tetrahydrofuran (0,4ml), trietylamin (0,8ml) và đóng nắp lọ thật chặt. Khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, lọc một lượng nhỏ qua gel silica và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Tinh sạch chất còn lại hai lần bằng sắc ký lớp mỏng (dung môi: hexan/etyl axetat = 2/1) để tạo thành hợp chất như được mô tả trong sơ đồ (85mg, 85%).

Bước 8-8



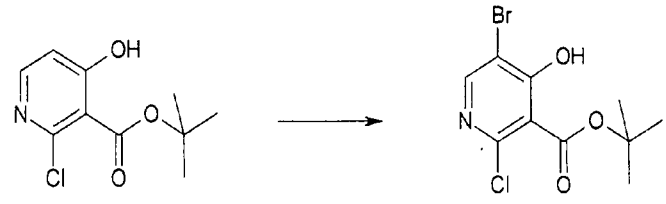
Giống như ví dụ 2, bước 2-5, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (62mg, 94%) thu được từ các hợp chất (85mg) bước 8-7.

Giống như Ví dụ 4, bước 4-4, các hợp chất đầu thu được từ hợp chất trong bước này. ^{1}H-NMR δ: 0,98 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,28 (s, 1H).

Ví dụ 9

Điều chế axit [(7-hydroxy-6-phenyl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic.

Bước 9-1

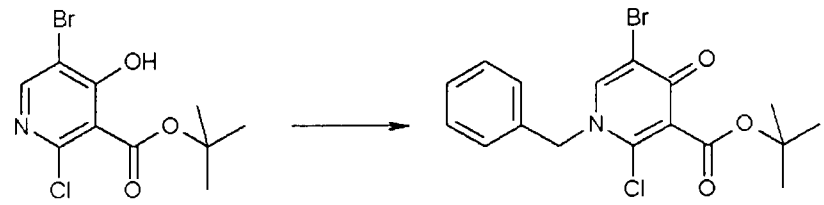


Loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxyl của hợp chất thu được trong ví dụ 1, bước 1-3 giống như ví dụ 2, bước 2-5, Dung dịch hợp chất tạo thành (3,30g) trong cloruafom

(30ml) được bổ sung trong điều kiện N-bromosuccinimit (2,82g) đông lạnh. Sau khi khuấy đều ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, tách hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch lỏng natri hydro cacbonat (20ml). Rửa sạch các lớp hữu cơ với dung dịch lỏng natri sulfit, nước muối bão hòa và làm khô trong môi trường magie sulfat khan. Sau khi lọc, cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp xuất giảm để thu được hợp chất như được mô tả trong sơ đồ dưới dạng sản phẩm thô (5,37g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,66 (9H, s), 8,39 (1H, s), 12,77 (1H, s).

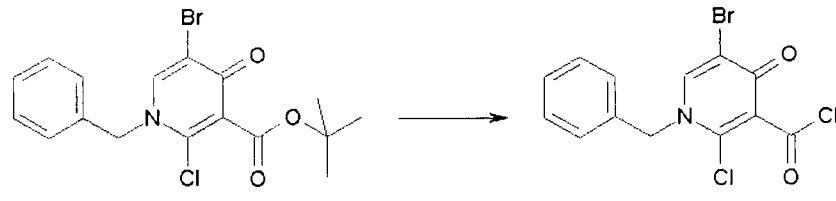
Bước 9-2



Dung dịch hợp chất (5,37g) thu được trong bước 9-1 trong N, N-dimetylfocmamit được bổ sung trong điều kiện kali cacbonat đông lạnh (2,19g); khuấy trộn benzyl bromua (1,88ml) và hỗn hợp trên ở điều kiện nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Tách các hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước (50ml) và etyl axetat (50ml). Tiếp tục rửa sạch các lớp hữu cơ với nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulphat khan, và cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 3/1 - 1/2) để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (3,73g, 2 bước 65%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,58 (9H, s), 5,21 (2H, s), 7,19-7,21 (2H, m), 7,37-7,46 (3H,m), 7,76 (1H, s).

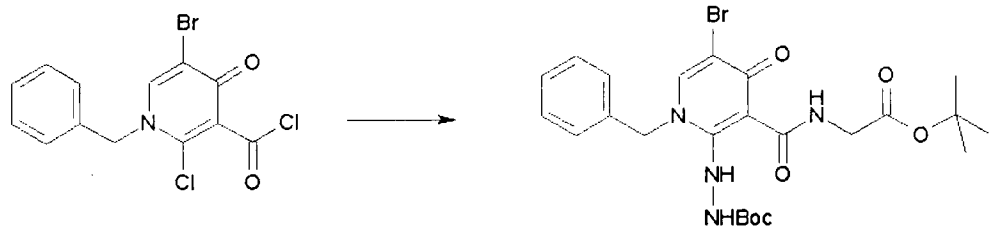
Bước 9-3



Hợp chất (610mg) thu được ở bước 9-2 được bổ sung vào axit trifluoroaxetic (180ml) trong điều kiện đông lạnh, khuấy trộn hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với cloruafom (6ml) và cô đặc trong môi

trường áp suất giảm. Bổ sung thêm cloruafom (6ml) vào hỗn hợp còn lại, sau đó bổ sung thionyl clorua (0,18ml) và N, N-dimetylfocmamit (một giọt) và đun nóng hỗn hợp ở 70°C trong 30 phút. Cô đặc dung dịch tạo thành trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (540mg, 98%).

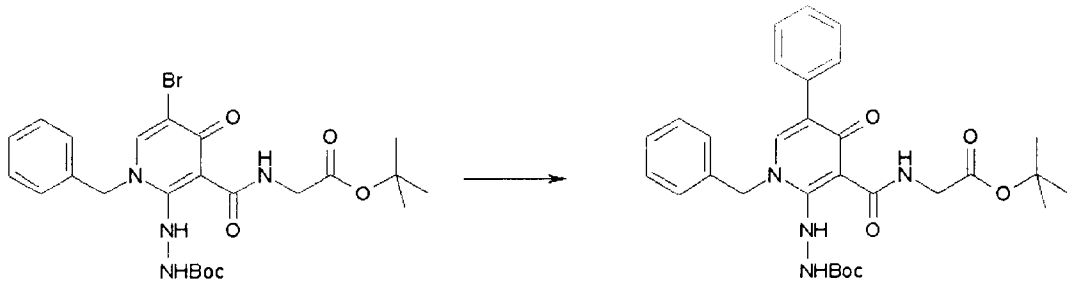
Bước 9-4



Dung dịch hợp chất (540mg) thu được trong bước 9-3 trong tetrahydrofuran (6ml) được bổ sung diisopropyletylamin (0,29ml) và este của glyxin tert-butyl (0,21ml) trong điều kiện đông lạnh, khuấy trộn hỗn hợp trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung diisopropyletylamin (0,29ml) và tert butyl cacbazae và đun nóng ở 70°C trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, tinh sạch sản phẩm còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 3/1 - 3/2) để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (790mg, 92%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,30 (9H, s), 1,48 (9H, s), 4,05 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,24 (2H, s), 6,27 (1H, s), 7,14 (2H, t, J = 4,1 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,47 (1H, s), 11,50 (1H, t, J = 5,4 Hz), 11,83 (1H, s).

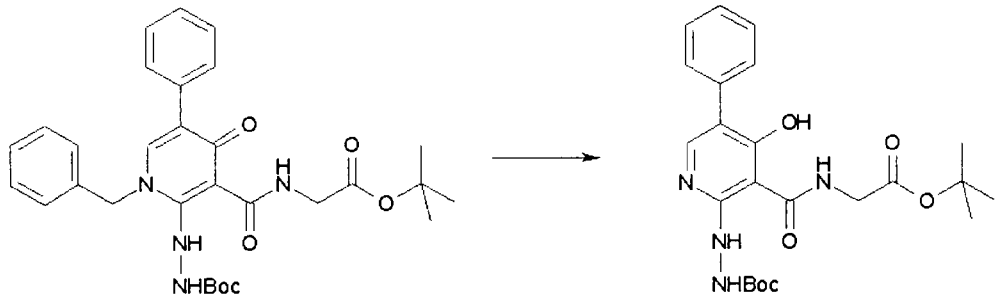
Bước 9-5



Giống như ví dụ 1, bước 1-8, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (280g, 84%) thu được từ hợp chất (330mg) ở bước 9-4.

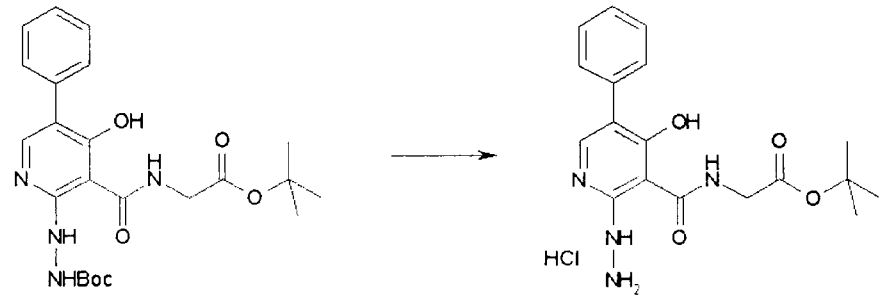
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,31 (9H, s), 1,48 (9H, s), 4,06 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,30 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,18 (1H, s), 7,28-7,40 (6H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 11,79 (1H, s), 11,85 (1H, t, J = 5,4 Hz).

Bước 9-6



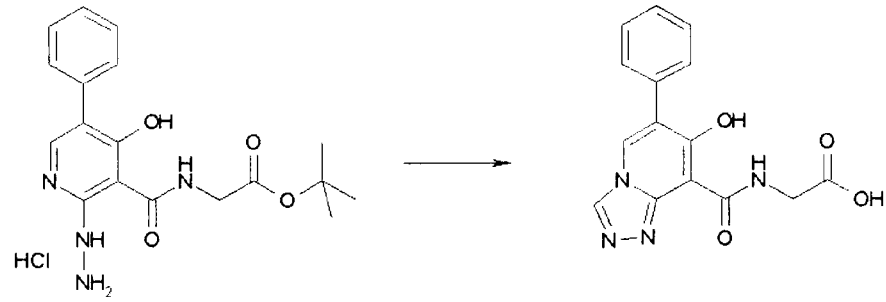
Giống như ví dụ 2, bước 2-5, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (86mg, 87%) được thu được từ hợp chất (120mg) ở bước 9-5. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,45 (9H, s), 1,49 (9H, s), 4,15 (2H, s), 7,06-7,29 (8H, m), 10,40 (1H, s), 10,95 (1H, s).

Bước 9-7



Dung dịch hợp chất (110mg) thu được trong bước 9-6 trong cloruafom (0,3ml) được bổ sung dung dịch axit hydrochloric 4N dioxan (1ml), khuấy trộn hỗn hợp phản ứng ở điều kiện đông lạnh trong giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất như mô tả trong sơ đồ (84mg, 87%). ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1,49 (9H, s), 4,04 (2H, s), 7,36-7,47 (5H, m), 7,57 (1H, s).

Bước 9-8



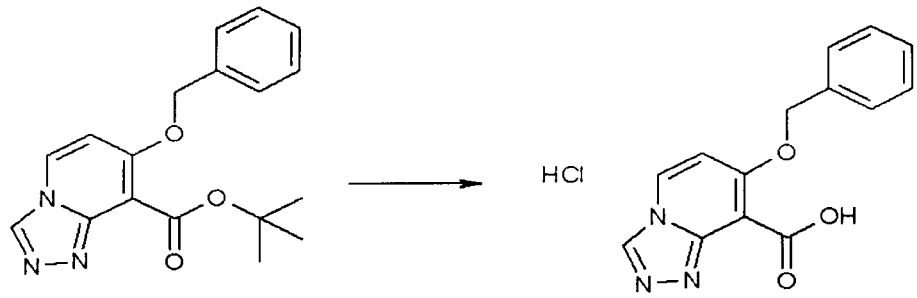
Hợp chất (41mg) thu được ở bước 9-7 được bổ sung trimetyl octofocmat (0,41ml), và đun nóng hỗn hợp ở 100°C trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan phần còn lại trong cloruafom (1ml). Bổ sung trifluoroaxit axetic (2ml) và khuấy trộn hỗn hợp được ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung dung dịch 4N dioxan axit

clohydric (1ml), và khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và kết hợp chất còn lại trong nước để tạo thành hợp chất đầu (29mg, 89%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4,06 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,39-7,46 (3H, m), 7,60 (2H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 8,39 (1H, s), 8,86 (1H, s), 10,50 (1H, t, J = 5,7 Hz), 12,59 (1H, s), 13,75 (1H, s).

Ví dụ 10

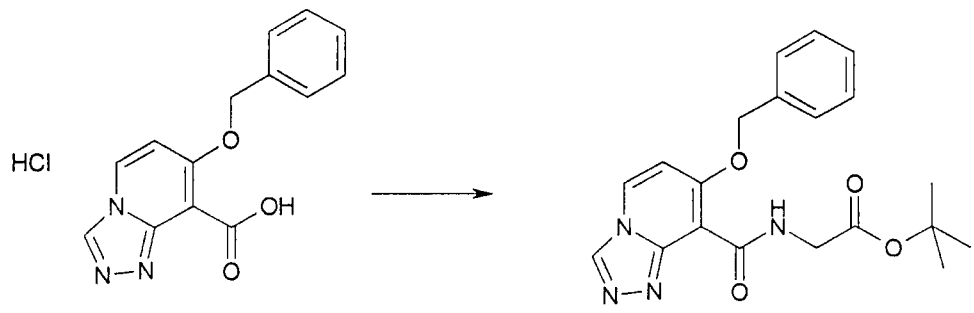
Điều chế axit hydroclorua [(7-hydroxy 1,2,4 triazolo [4,3-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic

Bước 10-1



Giống như phương pháp loại bỏ bảo vệ của nhóm carboxyl trong ví dụ 9, bước 9-8, thu được sản phẩm thô có thành phần chính giống như hợp chất đã mô tả trong sơ đồ từ hợp chất (0,050g) trong ví dụ 1, bước 1-5. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5,60 (s, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 9,03 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 9,48 (s, 1H).

Bước 10-2



Giống như ví dụ 1, bước 1-10, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (0,024g, 41%) thu được từ hợp chất ở bước 10-1. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,51 (s, 9H), 4,23 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 5,35 (s, 2H), 6,81 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,26-7,51 (m, 5H), 8,10 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,66 (br s, 1H).

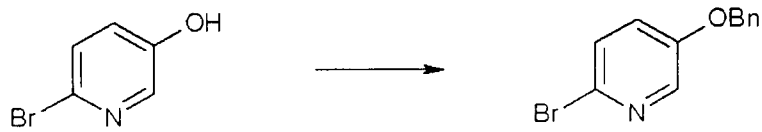
Loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxyl và nhóm bảo vệ carboxyl của các hợp chất thu

được trong bước này giống như phương pháp đã đề cập ở trên, chuyển hợp chất thu được sang hydro theo phương pháp thông thường để tạo thành hợp chất đầu. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4,07 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).

Ví dụ 11

Điều chế [(6-hydroxy 1,2,3 triazolo [1,5-a] pyridin-7-cacbonyl) amino] axit axetic

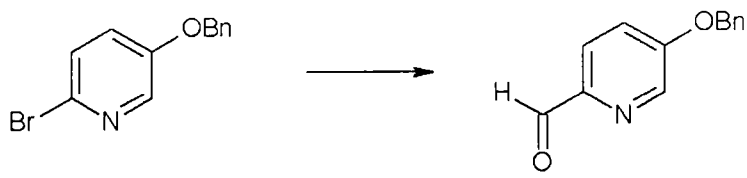
Bước 11-1



Trộn cacbonat 2-bromo-5-hydroxypyridin (5,8g), N, N-dimetylfocmamit (58ml) và kali (5,1g), bổ sung benzyl bromua (4,4ml) trong điều kiện đông lạnh và khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat (58ml) và nước (87ml); tách lớp hữu cơ từ hỗn hợp và tiếp tục rửa với nước (60ml, 30ml) hai lần và với nước muối bão hòa (30ml). Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc trong môi trường áp suất giảm. Tinh sạch chất còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 10/1 - 7/1) để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (7,4g, 83%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,09 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,1, 3,2 Hz), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,40-7,41 (m, 4H), 8,13 (d, 1H, J= 3,2 Hz).

Bước 11-2

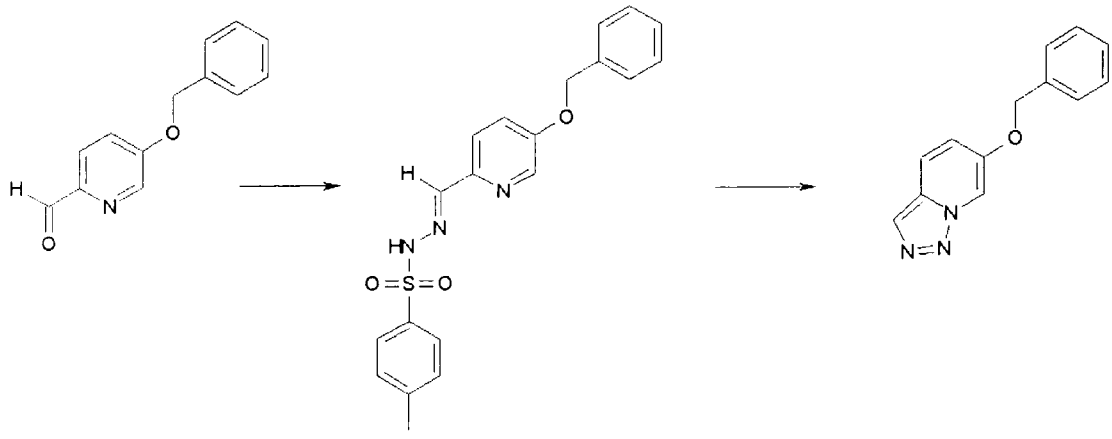


Dung dịch N-butyllithium (1,54 mol/dung dịch hexan 25ml) được bổ sung từng giọt hợp chất (1g) thu được trong bước 11-1 trong Toluen (4ml) ở -78°C trong hơn 7 phút. Khuấy trộn hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 50 phút, bổ sung từng giọt dung

dịch N, N-dimetylfocmamit (0,352ml) trong toluen (4ml). Khuấy trộn hỗn hợp phản ứng tại -78°C trong 1 giờ, bổ sung nước (6ml) ở -10°C, và khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tách lớp hữu cơ và lớp lỏng, chiết lớp lỏng hai lần bằng toluen (5ml). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa sạch bằng nước muối bão hòa (10ml). Sấy khô các lớp hữu cơ bằng magie sulfat khan, và lọc hỗn hợp. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh sạch chất còn lại bằng sắc ký cột (dung môi: hexan/etyl axetat = 10/1 - 7/1) để tạo thành hợp chất như trong sơ đồ (641mg, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,21 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,95 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 9,99 (s, 1H).

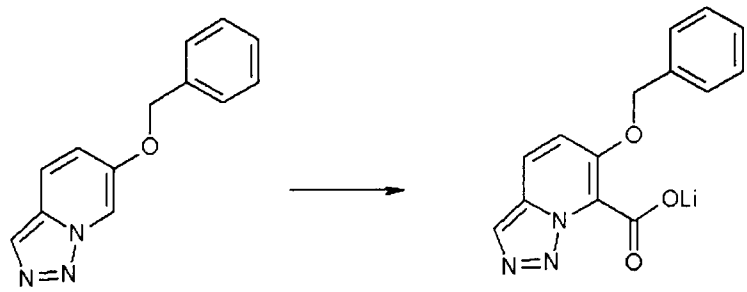
Bước 11-3



Trộn hợp chất (637mg) thu được trong bước 11-2, metanol (6,4ml) và tosylhydrazit (574mg), đun nóng hỗn hợp trong bình ngưng hồi lưu trong 10 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung mocpholin (6,4ml), và đun nóng hỗn hợp trong bình nhưng hooig lưu trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung etyl axetat (12ml), dung dịch 2M natri cacbonat (6ml) và nước (5ml). Thêm vào đó, bổ sung tetrahydrofuran (6ml) và tách lớp hữu cơ ra khỏi dung dịch. Chiết lớp lỏng hai lần với etyl axetat (5ml), kết hợp các lớp hữu cơ và rửa sạch với nước muối bão hòa (10ml). Làm khô các lớp hữu cơ trên magie sulfat khan và lọc. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suát giảm, kết hợp chất rắn thu được với ete diisopropyl để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (566mg, 84%).

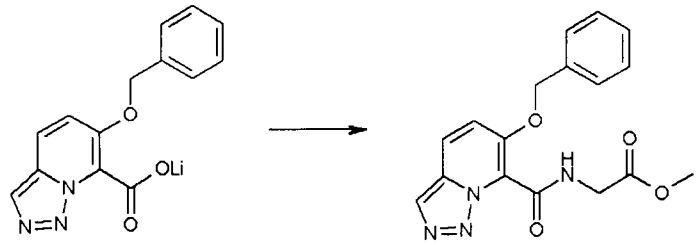
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,12 (s, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 9,7, 2,0 Hz), 7,36-7,47 (m, 5H), 7,61 (dd, 1H, J = 9,7, 0,8 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

Bước 11-4



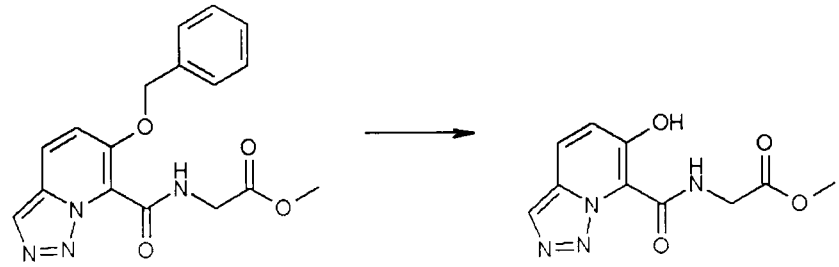
Trộn hợp chất (200mg) thu được trong bước 11-3 và tetrahydrofuran (2ml) và bổ sung lithium diisopropylamit (2M tetrahydrofuran, heptan, dung dịch etylbenzen, 0,45ml) tại -40°C. Sau khi khuấy tại -40°C trong 1 giờ, bổ sung đá lạnh và làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ phòng bằng cách khuấy trộn trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung metanol (2ml), cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ dưới dạng sản phẩm thô. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong các bước tiếp theo.

Bước 11-5



Giống như Ví dụ 1, bước 1-10, hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (85mg, 28% (2 bước)) thu được từ sản phẩm thô ở bước 11-4. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,80 (s, 3H), 4,38 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 5,32 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J= 9,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H).

Bước 11-6



Giống như Ví dụ 2, bước 2-5, các hợp chất được mô tả trong sơ đồ trên (40mg,

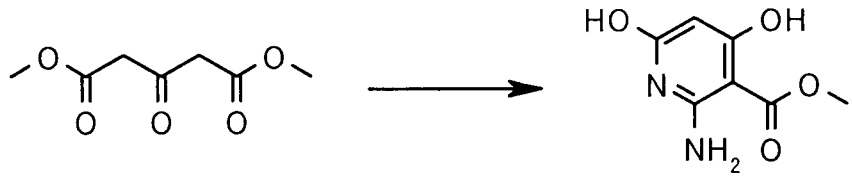
76%) thu được từ hợp chất (72mg) ở bước 11-5. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,83 (3H), 4,37 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,12 (s, 1H), 10,57 (br, 1H), 13,56 (1H).

Loại bỏ nhóm carboxyl của hợp chất thu được trong bước này giống như phương pháp trên để tạo ra sản phẩm đầu. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,39 (s, 1H), 10,36 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,82 (s, 1H).

Ví dụ 116

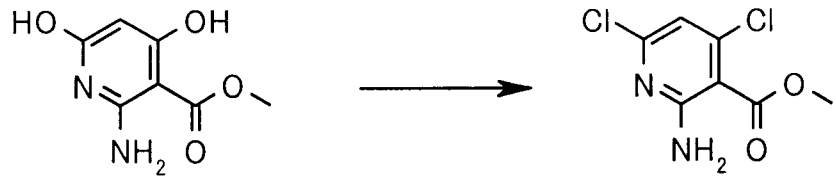
Điều chế axit [(7-hydroxy-5-phenetyl [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl) amino]axetic

Bước 116-1



Trộn xyanamit (1,4g) và 1,4-dioxan (20ml), bổ sung dimetyl 1,3 axetonedicarboxylat (2,0g) và niken (II) axetylaxetonat (0,30g). Đun nóng hỗn hợp trong bình ngưng hồi lưu trong 16 giờ. Làm lạnh tới nhiệt độ phòng, khuấy trộn trong vòng 1 giờ, và thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc. Bổ sung metanol (6,0ml) và khuấy trộn hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (1,4g, 64%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3,80 (s, 3H), 4,92 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 10,29 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

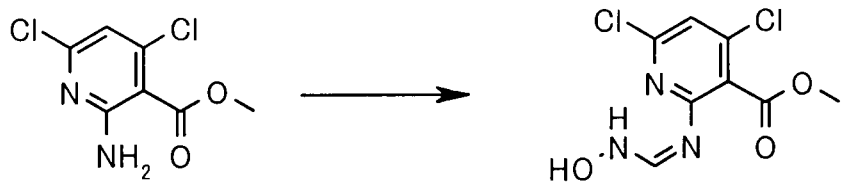
Bước 116-2



Trộn hợp chất (30g) thu được trong bước 116-1, phốt pho oxyclorua (150ml) và N, N-diisopropyletylamin (30ml), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày.

Cô đặc hỗn hợp và tiếp tục chưng cất 3 lần với toluen. Bổ sung metanol (30ml) và nước (150ml) trong điều kiện đông lạnh và khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc, kết hợp với chất rắn tạo thành từ dịch lọc. Bổ sung metanol (50ml) và khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành tinh thể cơ bản. Cô đặc dịch lọc, bổ sung metanol (10ml) vào hỗn hợp tạo thành, thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành tinh thể thứ cấp. Kết hợp tinh thể cơ bản và tinh thể thứ cấp để tạo thành hợp chất như được mô tả trong sơ đồ (21g, 59%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3,84 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,16 (br s, 2H).

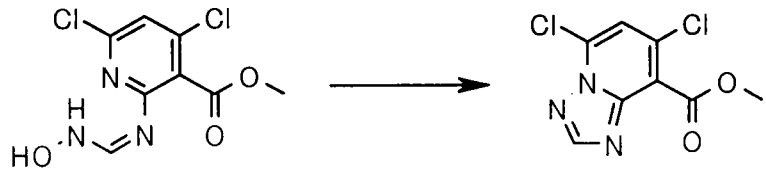
Bước 116-3



Trộn hợp chất (2,2g) thu được trong bước 116-2 và 2-propanol (31ml), bổ sung N, N-dimetylfocmamit dimetyl axetal (2,9ml). Đun nóng hỗn hợp trong bình ngưng hồi lưu trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, bổ sung hydroxylamin hydroclorua (1,4g), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Cô đặc một nửa hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước (40ml) và 2-propanol (6,6ml). Khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (2,2g, 84%).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3,92 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 10,12 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 10,83 (s, 1H).

Bước 116-4

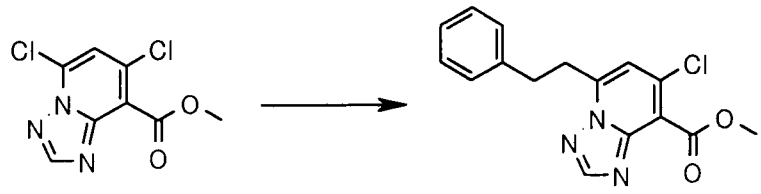


Trộn hợp chất (0,66g) thu được trong bước 116-3 và tetrahydrofuran (6,6ml), bổ sung trifluoroaxetic anhydrit (0,37ml). Đun nóng hỗn hợp trong bình ngung hồi lưu trong 22 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, bổ sung etyl axetat

và dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa, tách riêng các lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm, tinh sạch chất còn lại tạo thành bằng sắc ký cột (dung môi: cloruafom/etyl axetat = 4/1) để tạo thành hợp chất như trong sơ đồ (0,32g, 51%).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3,99 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

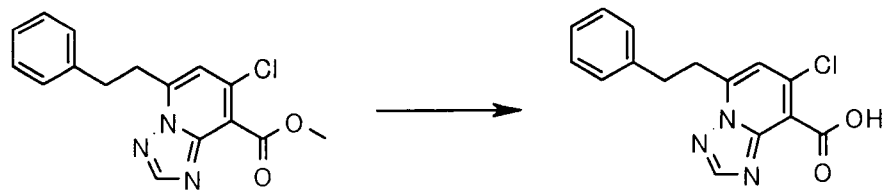
Bước 116-5



Trộn hợp chất (1,0g) thu được trong bước 116-4, axit phenetylboronic (1,2g), kali cacbonat (1,7g), phức hệ [1,1-bis (diphenylphosphino) ferocen] palladium (II) diclorua dicloruametan (1:1) (0,083g), xyclopentyl metyl ete (6,0ml) và nước (0,15ml), khuấy trộn hỗn hợp ở 50°C trong 6 giờ. Sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, rửa sạch các lớp hữu cơ hai lần với dung dịch lỏng 3% dietylenetriaminóc (10ml), nước muối bão hòa (5ml). Bổ sung natri sulfat và kim loại gel silica (1g), khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và lọc qua phễu Kiriyama có phủ silica gel (1g). Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất như trong sơ đồ (1,87g) dưới dạng sản phẩm thô.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,17 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,08 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 5H), 8,42 (s, 1H).

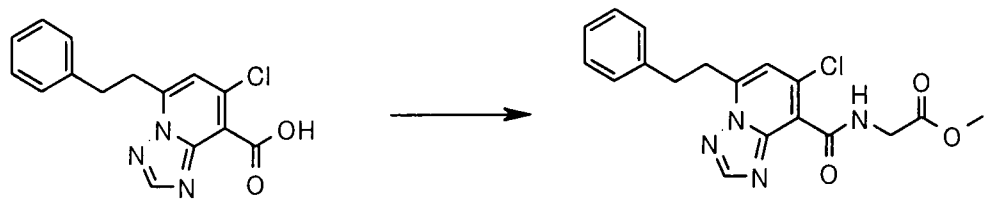
Bước 116-6



Trộn hợp chất (1,87g) thu được trong bước 116-5 và tetrahydrofuran, bổ sung 4N dung dịch lỏng nịch natri hydroxit (4,0ml) trong điều kiện đông lạnh. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng với axit hydrochloric đặc (1,4ml) trong điều kiện đông lạnh. Dung dịch huyền phù được bổ

sung etanol (5ml) và nước (1,3ml), khuấy trộn hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như đã mô tả trong sơ đồ (0,847g, 69%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3,13 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,45 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,23-7,31 (m, 5H), 8,65 (s, 1H), 14,19 (s, 1H).

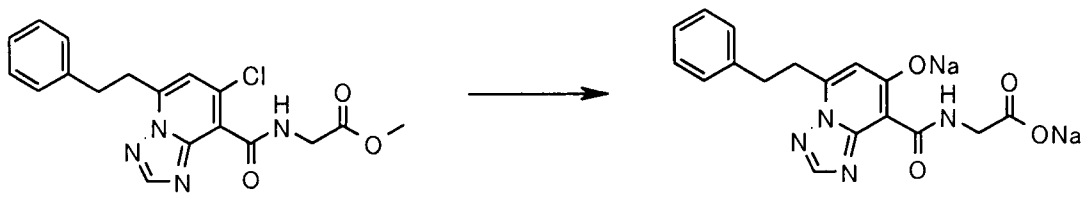
Bước 116-7



Trộn hợp chất (0,200g) thu được trong bước 116-6, axetonitrin (1,0ml), 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (0,122g) và glyxin metyl este hydroclorua (0,100g), bổ sung trietylamin (0,111ml) và 1-etyl-3 - (3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua (0,153g) trong điều kiện đông lạnh. Khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa (2ml) vào hỗn hợp dung dịch và thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (0,194g, 78%).

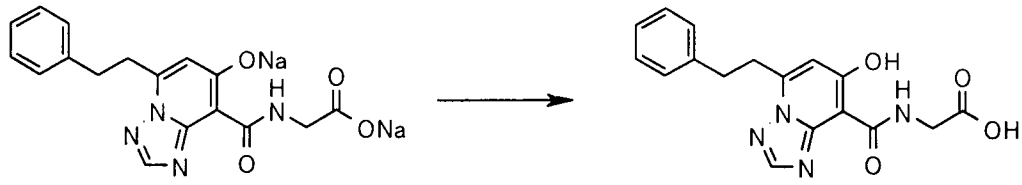
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,18 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,81 (s, 3H), 4,34 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H), 8,42 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

Bước 116-8



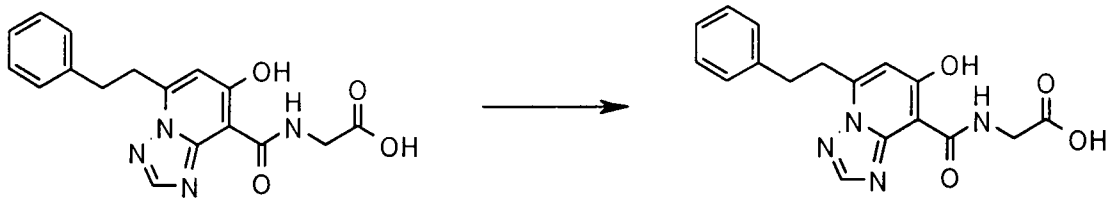
Trộn hợp chất (0,150g) thu được trong bước 116-7, 2-etoxyetanol (0,75ml) và dung dịch natri hydroxit (0,23ml), khuấy trộn hỗn hợp ở 90°C trong 18 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp etanol (0,75ml) và nước (0,23ml), khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành sản phẩm thô tinh khiết như trong sơ đồ trên (0,19g). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2,99-3,11 (m, 4H), 3,58 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 6,01 (s, 1H), 7,20-7,27 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 11,23 (t, 1H, J = 4,4 Hz).

Bước 116-9



Trộn hợp chất (0,19g) thu được trong bước 116-8 và nước (0,63ml) và làm nóng hỗn hợp 50°C. Bổ sung axeton (0,78ml) và axit clohydric 6N (0,2ml), khuấy trộn hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Sau khi khuấy trộn trong điều kiện đông lạnh, thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như trong sơ đồ (0,11g, 80%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,40 (t, 3H, J = 7,9 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).

Bước 116-10

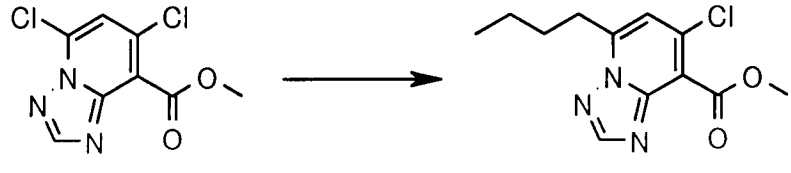


Trộn hợp chất (0,050g) thu được trong bước 116-9 và metanol (3ml) đun nóng hỗn hợp đến 60°C. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ phòng và khuấy trộn trong 1 ngày. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất đầu (0,031g, 61%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,40 (t, 3H, J = 7,9 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H)

Ví dụ 117

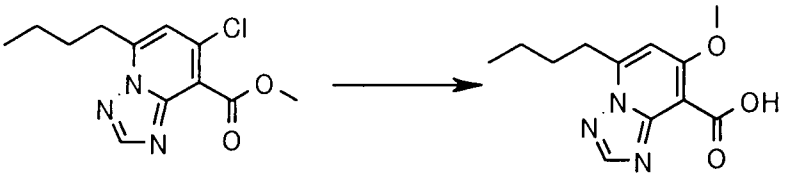
Điều chế axit [(5-butyl-7-hydroxy [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyridin-8-cacbonyl) amino] axetic

Bước 117-1



Trộn hợp chất (0,050g) thu được trong bước 116-4, axit butylboronic (0,042g), bạc (I) oxit (0,071g), kali cacbonat (0,084g), phức hệ 1,1 '-bis (diphenylphosphino) ferocen] palladium (II), diclorua dicloruametan (1:1) (0,008g) và tetrahydrofuran (1,0ml), đun nóng hỗn hợp trong bình ngưng hồi lưu trong 10 giờ. Lọc hợp chất không hòa tan qua màng lọc, bổ sung dung dịch lỏng natri cacbonat bão hòa và etyl axetat. Tách riêng các chất hữu cơ ra khỏi hỗn hợp. Rửa lớp hữu cơ này hai lần với dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat và lọc. Cô đặc dịch lọc trong môi trường áp suất giảm và tinh sạch chất rắn tạo thành bằng sắc ký lớp mỏng (dung môi: hexan/etyl axetat = 1/1) để tạo thành hợp chất như được mô tả trong sơ đồ (0,046g, 77%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,08 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

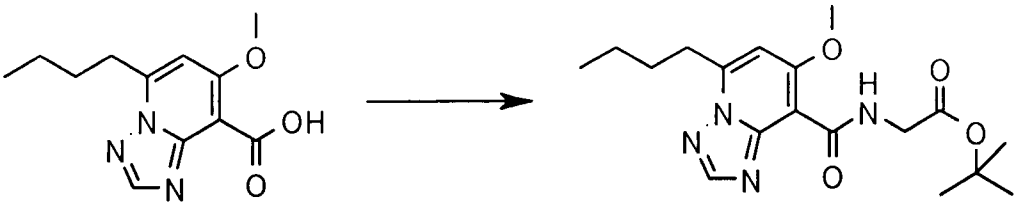
Bước 117-2



Trộn hợp chất (0,043g) thu được trong bước 117-1 và metanol (0,22ml), bổ sung dung dịch 28% natri metoxit metanol (0,014ml). Khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Bổ sung (0,22ml), khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N (0,16ml), thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như trong sơ đồ (0,026g, 66%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 3,21 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,15 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

Bước 117-3

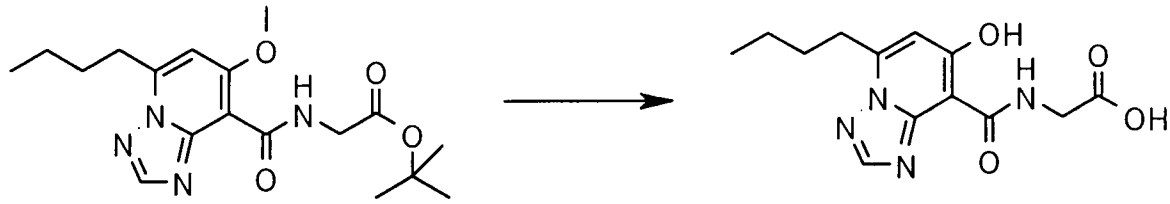


Trộn hợp chất (0,025g) thu được trong bước 117-2 và N, N-dimetylfocmamit (0,50ml), bổ sung 1 hydroxybenzotriazole monohydrat (0,016g) và este glyxin tert-

butyl (0,015ml) và 1-etyl-3-(3 dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua (0,020g). Khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung 5% dung dịch lỏng natri hydro cacbonat bão hòa và thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất như mô tả trong sơ đồ (0,033g, 94%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (t, 4H, J = 7,3 Hz), 1,51 (s, 9H), 1,80-1,90 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,72 (t, 1H, J = 4,2 Hz).

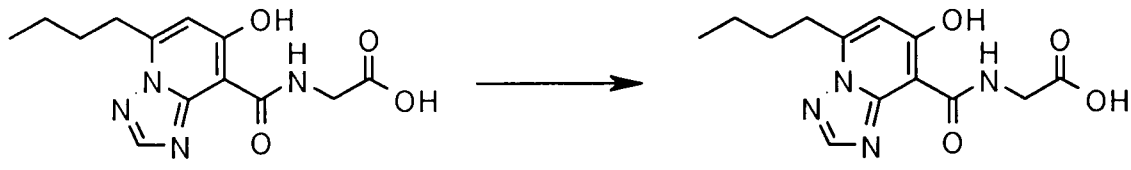
Bước 117-4



Trộn hợp chất (0,030g) thu được trong bước 117-3 và dung dịch 25% axit axetic hydro bromua (0,60ml), đun nóng hỗn hợp trong bình nhưng hồi lưu trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (0,60ml) và dung dịch natri hydroxit 4N (0,23ml) vào hỗn hợp tạo thành trong điều kiện đông lạnh. Sau đó, bổ sung tiếp axit hydrochloric 2N (0,23ml) trong điều kiện đông lạnh, thu nhận chất rắn tạo thành bằng cách lọc để thu được hợp chất như được mô tả trong sơ đồ (0,010g, 42%).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).

Bước 117-5



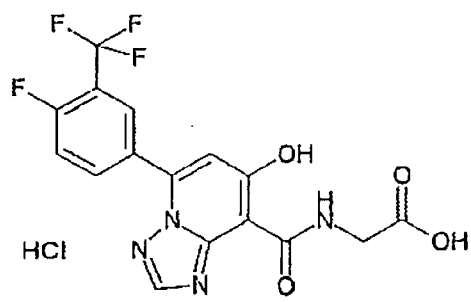
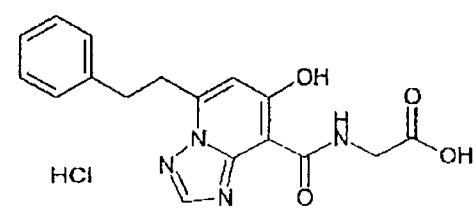
Trộn hợp chất (0,100g) thu được trong bước 117-4 và keton etyl metyl (1,0ml), đun nóng hỗn hợp đến 80°C. Bổ sung heptan (1,0ml) vào dung dịch, khuấy trộn hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thu nhận chất rắn bằng cách lọc để tạo thành hợp chất đầu (0,089g, 89%). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H),

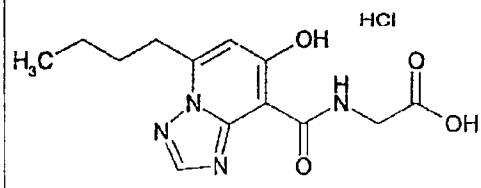
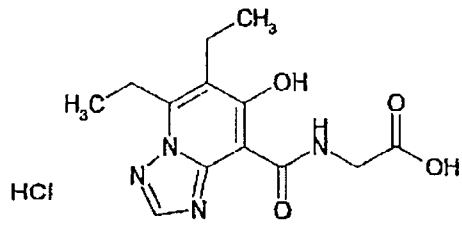
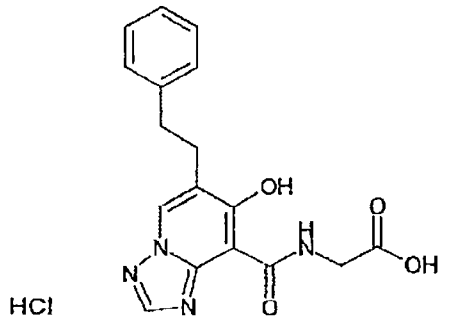
8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).

Giống như ví dụ 1 đến ví dụ 11, ví dụ 116, ví dụ 117, hoặc các phương pháp thông thường khác, các hợp chất của ví dụ 12 đến ví dụ 115 và các ví dụ 118 đến ví dụ 122 trình bày trong bằng 3-24 đã được điều chế.

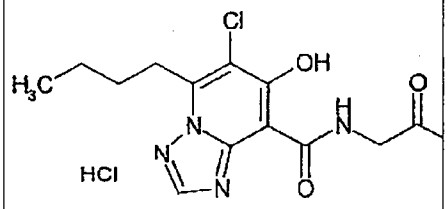
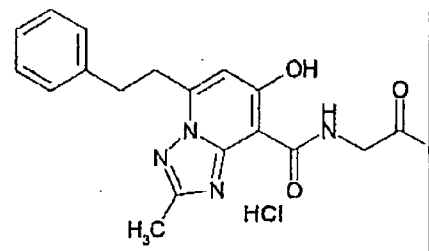
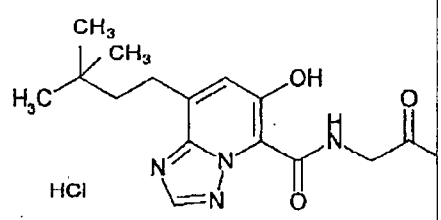
Các công thức cấu tạo và thuộc tính của các hợp chất từ ví dụ 1 đến ví dụ 122 được thể hiện trong các bảng từ 1 đến 24 sau đây:

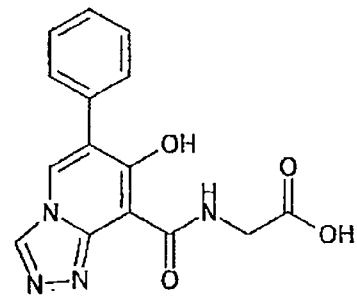
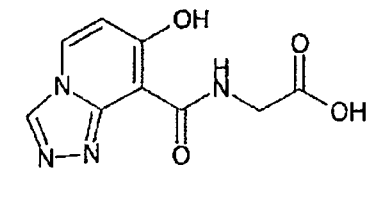
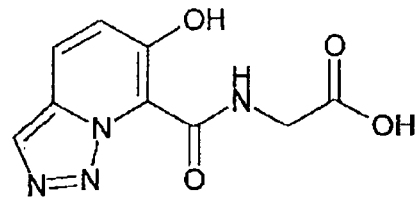
Bảng 1

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
1	hydroclorua axit {[5-(4-fluoro-3-trifluoro-metylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	399	397
2	hydroclorua axit [(7-hydroxy-5-phenetyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 8,60 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	341	339

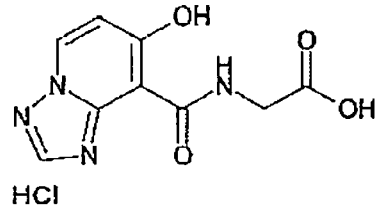
3	hydroclorua axit [(5-butyl-7-hydroxy[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,39 (td, 2H, J = 14,8, 7,4 Hz), 1,72-1,79 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291
4	hydroclorua axit [(5,6-dietyl-7-hydroxy[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,15 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,72 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,20 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291
5	hydroclorua axit [(7-hydroxy-6-phenetyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2,93 (s, 4H), 4,22 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,19 (tt, 1H, J = 7,1, 1,8 Hz), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s,	341	339

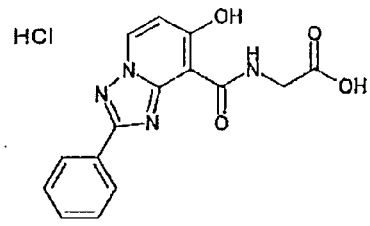
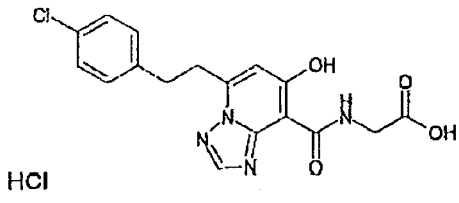
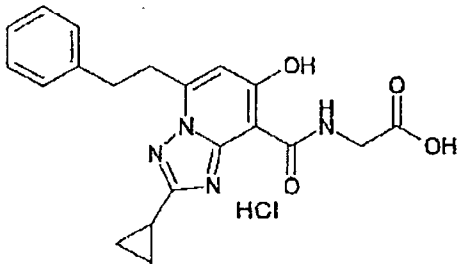
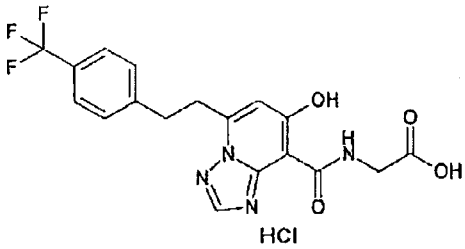
Bảng 2

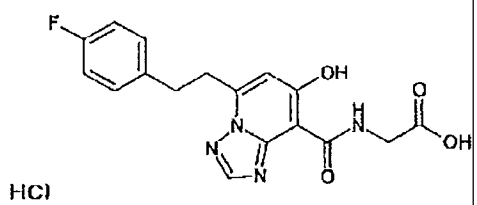
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
6	hydroclorua axit [(5-butyl-6-clorua-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, J = 2,8 Hz), 8,74 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H).	327	325
7	hydroclorua axit [(7-hydroxy-2-metyl-5-phenetyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2,52 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 9,81 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	355	353
8	hydroclorua axit {[8-(3,3-dimetyl-butyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,98 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,28 (s, 1H).	321	319

9	axit [(7-hydroxy-6-phenyl[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,06 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,60 (dd, 2H, J = 8,3, 1,4 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,50 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 12,59 (s, 1H), 13,75 (s, 1H).	313	311
10	hydroclorua axit [(7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,07 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).	237	235
11	axit [(6-hydroxy-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]pyridin-7-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,39 (s, 1H), 10,36 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,82 (s, 1H).	237	235

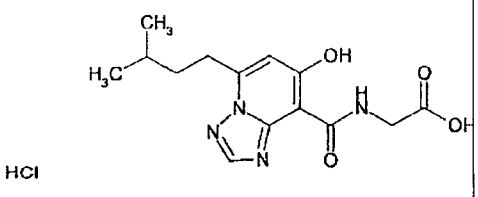
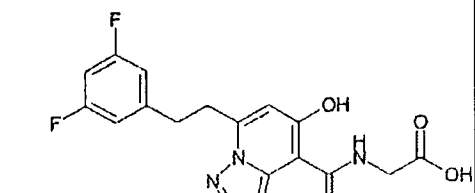
Bảng 3

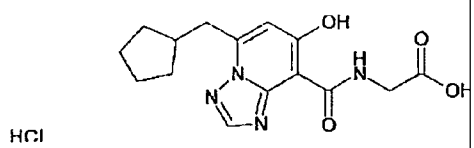
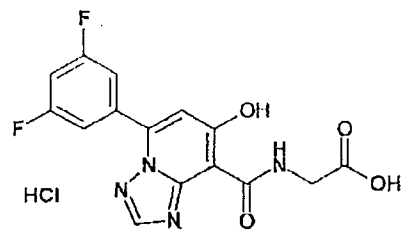
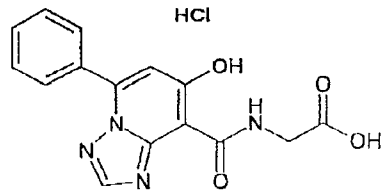
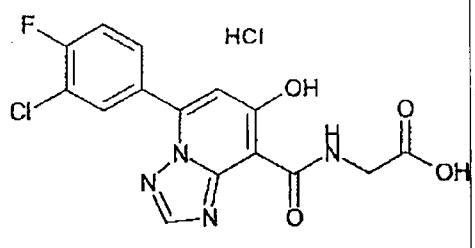
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
12	hydroclorua axit [(7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,22 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 9,81-9,91 (m, 1H).	237	235

13	hydroclorua axit [(7-hydroxy-2-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetsic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,27 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,55-7,58 (m, 3H), 8,31-8,33 (m, 2H), 9,00 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 10,11 (t, 1H, J = 5,2 Hz).	313	311
14	hydroclorua axit ({5-[2-(4-cloruaphenyl)etyl]-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl}-amino)axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,12 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,40 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,80 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,59 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	375	373
15	hydroclorua axit [(2-xyclopropyl-7-hydroxy-5-phenetyl[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,04-1,12 (m, 4H), 2,17-2,23 (m, 1H), 3,10 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,29-3,37 (m, 2H), 4,18 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 6,66 (s, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 9,84 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 14,10 (s, 1H).	381	379
16	hydroclorua axit ({7-hydroxy-5-[2-(4-trifluoro-metylphenyl)etyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl}-		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,83 (1H, s), 7,48 (2H,	409	407

	amino)axetic		d, J = 8,1 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, s), 9,81-9,88 (1H, m).		
17	hydroclorua axit ({5-[2-(4-fluorophenyl)etyl]-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl}-amino)axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,11 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,39 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,80 (1H, s), 7,07-7,16 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 8,60 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,4 Hz).	359	357

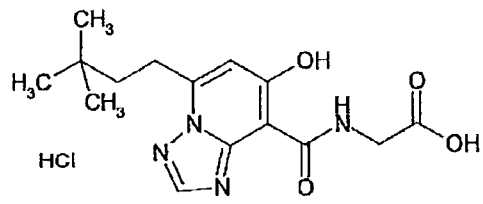
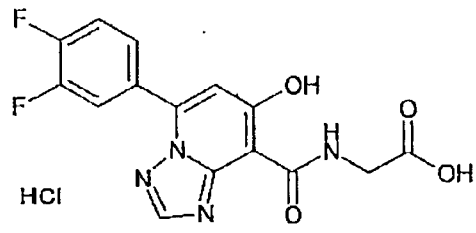
Bảng 4

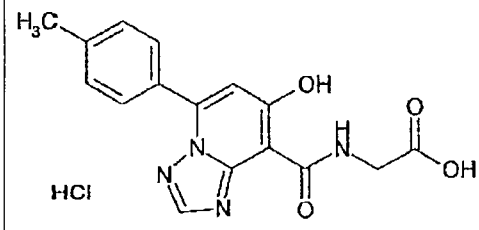
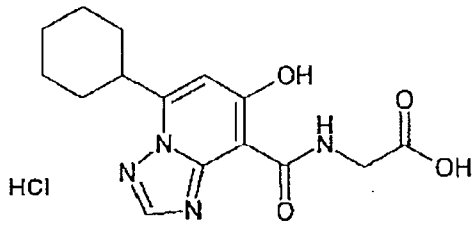
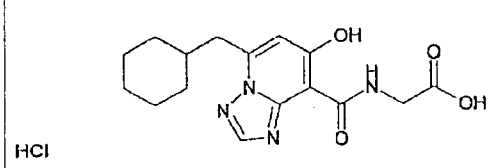
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
18	hydroclorua axit {[7-hydroxy-5-(3-metylbutyl)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,58-1,70 (3H, m), 3,07-3,13 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,87 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	307	305
19	hydroclorua axit ({5-[2-(3,5-difluoro-phenyl)etyl]-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl}-		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,15 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,83 (1H, s), 6,97-7,11 (3H, m), 8,58-	377	375

	amino)axetic		8,61 (1H, m), 9,79-9,89 (1H, m).		
20	hydroclorua axit [(5-xyclopentyl-metyl-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,21-1,32 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,59-1,74 (4H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,88 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	319	317
21	hydroclorua axit {[5-(3,5-difluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,56 (tt, 1H, J = 9,3, 2,3 Hz), 7,78-7,86 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,8 Hz).	349	347
22	hydroclorua axit [(7-hydroxy-5-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	313	311
23	hydroclorua axit {[5-(3-clorua-4-fluorophenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 8,05	365	363

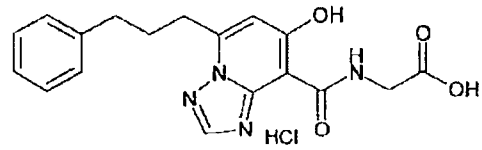
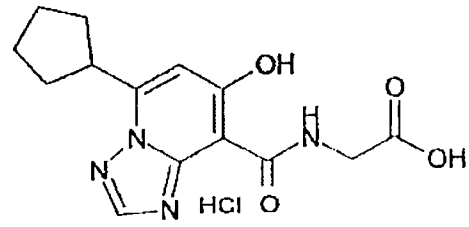
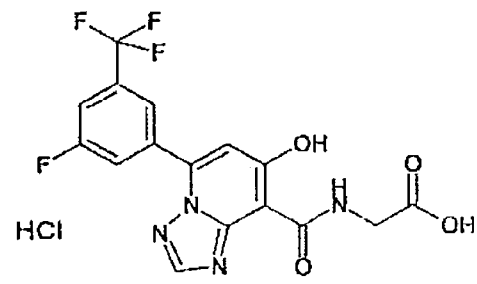
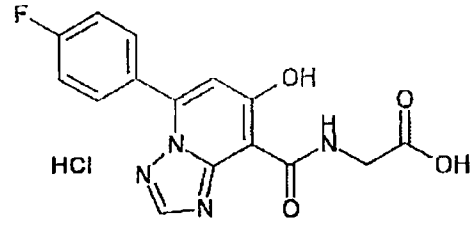
	cacbonyl]-amino}axetic		(ddd, 1H, J = 8,9, 2,4, 4,8 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 7,3, 2,4 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,4 Hz).		

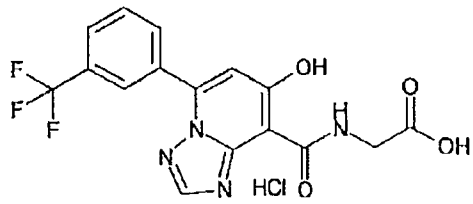
Bảng 5

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
24	hydroclorua axit {[5-(3,3-dimetylbutyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0,98 (s, 9H), 1,59-1,70 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 2H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	321	319
25	hydroclorua axit {[5-(3,4-difluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,25(d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,22(s, 1H), 7,69(dt, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 7,92-7,94(m, 1H), 8,17(ddd, 1H, J = 11,9, 7,7, 2,2 Hz), 8,60(s, 1H), 9,98(t, 1H, J = 5,5 Hz).	349	347

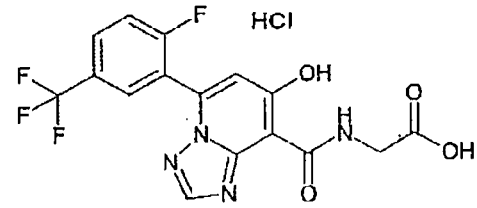
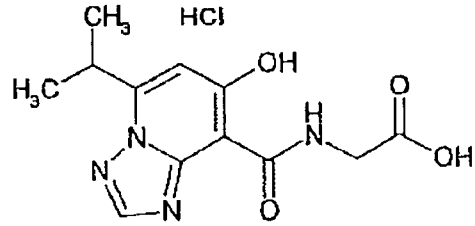
26	hydroclorua axit {[7-hydroxy-5-(p-tolyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 2,42(s, 3H), 4,24(d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,09(s, 1H), 7,40(d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,93(d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,58(s, 1H), 9,97(t, 1H, J = 5,5 Hz).	327	325
27	hydroclorua axit [(5-xyclohexyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 1,21-1,62 (5H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 3,31-3,43 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,76 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,80-9,87 (1H, m).	319	317
28	hydroclorua axit [(5-xyclohexyl-metyl-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0,98-1,23 (5H, m), 1,56-1,70 (5H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 3,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,84 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	333	331

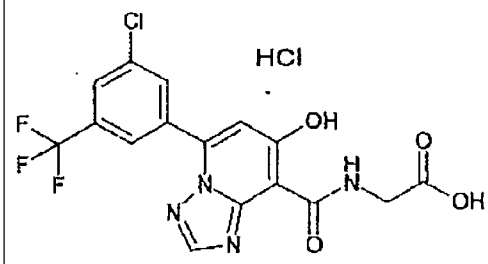
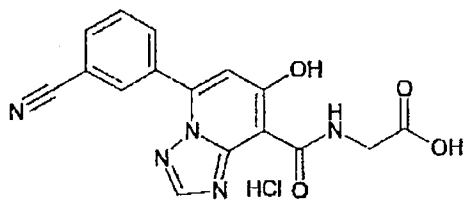
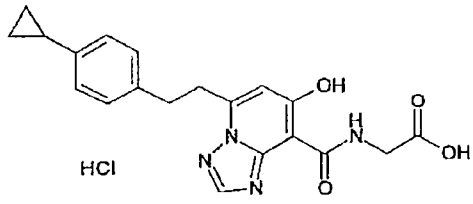
Bảng 6

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
29	axit {[7-hydroxy-5-(3-phenylpropyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2,07-2,15 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	355	353
30	hydroclorua axit [(5-xyclopentyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,68-1,84 (m, 6H), 2,14-2,21 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,83 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	305	303
31	hydroclorua axit {[5-(3-fluoro-5-trifluoro-metylphenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,00 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	399	397
32	hydroclorua axit {[5-(4-fluoro-phenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 8,07-	331	329

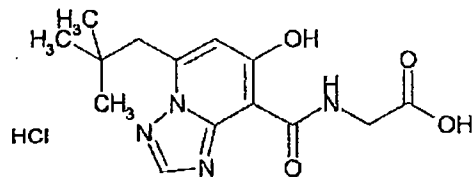
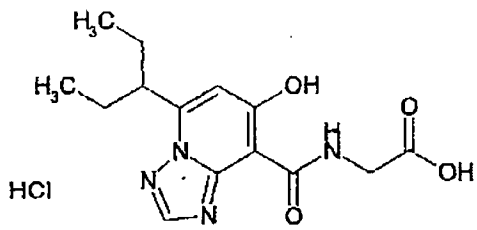
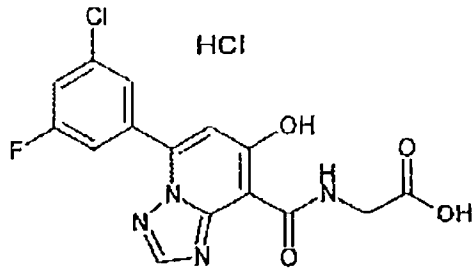
	cacbonyl]-amino} axetic		8,13 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, J = 5,7 Hz).		
33	axit {[7-hydroxy-5-(3-trifluoro-metylphenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic hydroclorua		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,84 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,00 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	381	379

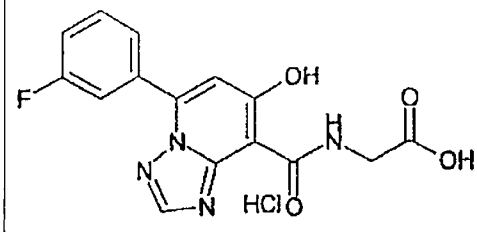
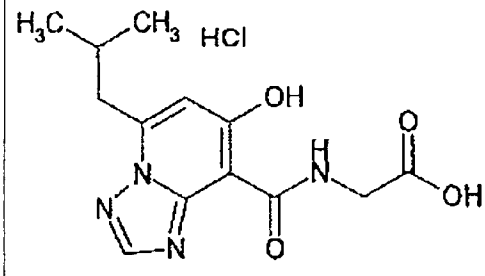
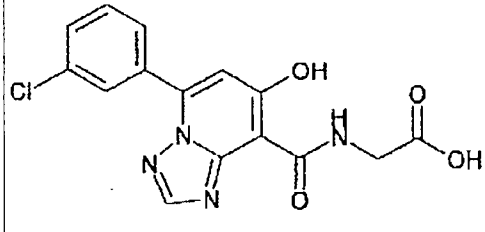
Bảng 7

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
34	hydroclorua axit {[5-(2-fluoro-5-trifluoro-metylphenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 9,1, 9,1 Hz), 8,10 (ddd, 1H, J = 9,1, 4,5, 2,0 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 6,4, 2,0 Hz), 8,57 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	399	397
35	hydroclorua axit [(7-hydroxy-5-isopropyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,37 (d, 6H, J = 7,3 Hz), 3,67 (sept, 1H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	279	277

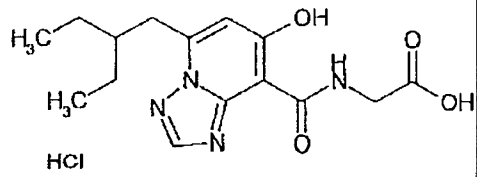
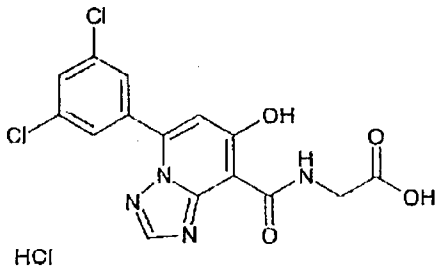
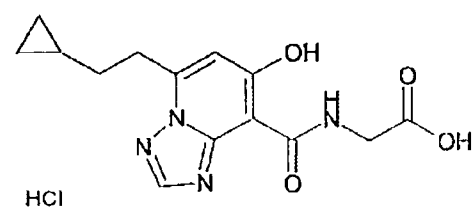
36	hydroclorua axit {[5-(3-clorua-5-trifluoro-metylphenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	415	413
37	hydroclorua axit {[5-(3-xyanophenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,81 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 8,08 (dt, 1H, J = 7,9, 1,0 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,48 (t, 1H, J = 1,3 Hz), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	338	336
38	hydroclorua axit ({5-[2-(4-xyclopropyl-phenyl)etyl]-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl}-amino)axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,59-0,64 (m, 2H), 0,88-0,93 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 3,06 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	381	379

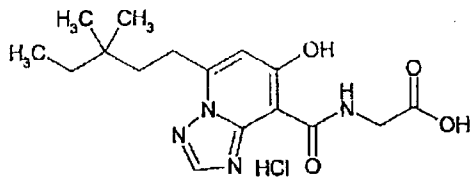
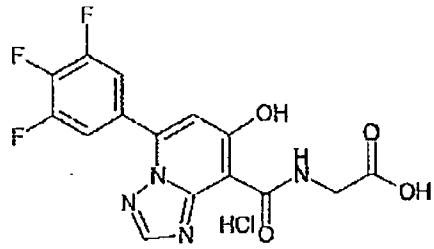
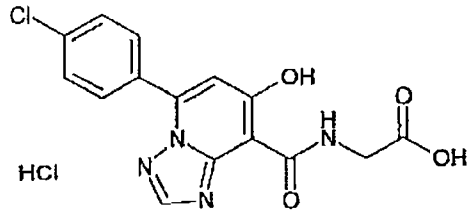
Bảng 8

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
39	hydroclorua axit {[5-(2,2-dimetylpropyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,97 (s, 9H), 3,12 (s, 2H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	307	305
40	hydroclorua axit {[5-(1-etylpropyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,78 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,72-1,94 (m, 4H), 3,37-3,48 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	307	305
41	hydroclorua axit {[5-(3-clorua-5-fluorophenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,73 (dt, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	365	363

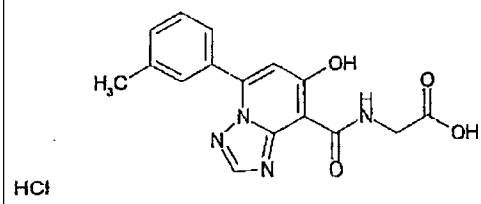
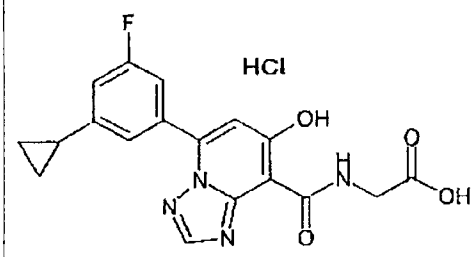
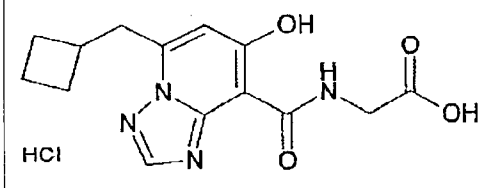
42	hydroclorua axit {[5-(3-fluorophenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,47 (tdd, 1H, J = 8,6, 2,6, 0,7 Hz), 7,64 (td, 1H, J = 8,1, 6,0 Hz), 7,87 (dt, 1H, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,90 (dt, 1H, J = 10,1, 2,1 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	331	329
43	axit [(7-hydroxy-5-isobutyl[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,94 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,28 (tsept, 1H, J = 6,9, 7,3 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291
44	axit {[5-(3-cloruaphenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25(d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,22(s, 1H), 7,59-7,71(m, 2H), 7,96(d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,11(s, 1H), 8,59(s, 1H), 9,98(br s, 1H), 12,99(br s, 1H), 14,38(br s, 1H).	347, 349	345, 347

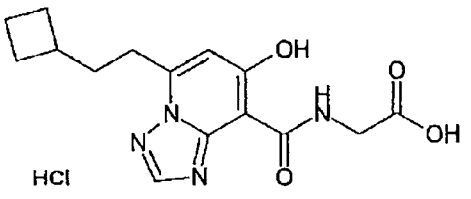
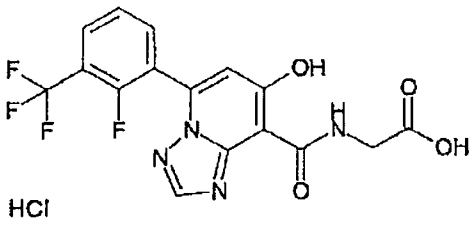
Bảng 9

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
45	hydroclorua axit {[5-(2-etylbutyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0,85(t, 6H, J = 7,4 Hz), 1,25-1,39(m, 4H), 1,94-2,02(m, 1H), 3,03(d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,21(d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,87(s, 1H), 8,56(s, 1H), 9,85(t, 1H, J = 5,5 Hz).	321	319
46	hydroclorua axit {[5-(3,5-dicloru-a-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,25(d, 3H, J = 5,6 Hz), 7,30(s, 1H), 7,89(t, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08(s, 1H), 8,09(s, 1H), 8,61(s, 1H), 9,99(t, 1H, J = 5,6 Hz).	381, 383	379, 381
47	hydroclorua axit {[5-(2-xyclopropyl-etyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0,00-0,05 (2H, m), 0,35-0,42 (2H, m), 0,72-0,81 (1H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,86 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,79-9,87 (1H, m).	305	303

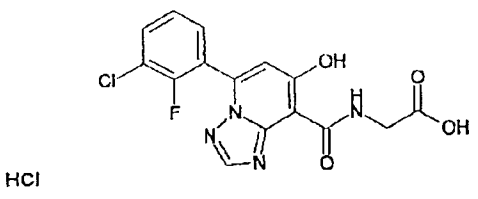
48	hydroclorua axit {[5-(3,3-dimetylpentyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,98 (s, 6H), 1,39 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,70 (ddd, 2H, J = 8,7, 4,7, 3,8 Hz), 3,08-3,14 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).	335	333
49	hydroclorua axit {[7-hydroxy-5-(3,4,5-trifluoro-phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,28 (s, 1H), 8,09 (dd, 2H, J = 9,0, 6,8 Hz), 8,62 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,1 Hz).	367	365
50	hydroclorua axit {[5-(4-cloruaphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,05 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,59 (s, 1H), 9,98 (t,1H, J = 5,6 Hz).	347	345

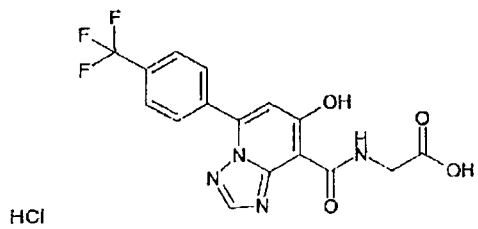
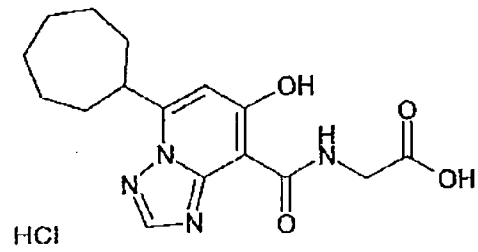
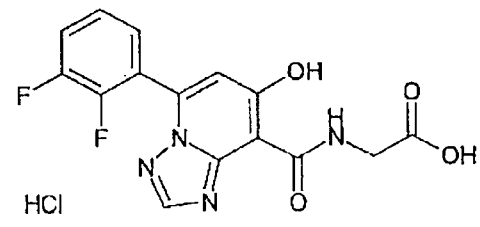
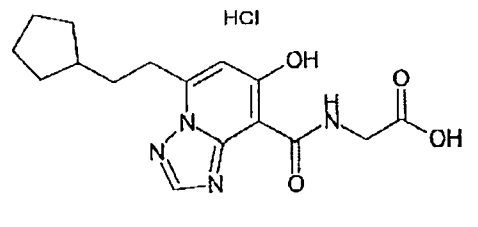
Bảng 10

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
51	hydroclorua axit [(7-hydroxy-5-(m-tolyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2,42 (3H, s), 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,09 (1H, s), 7,41-7,51 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 8,58 (1H, s), 9,98 (1H, t, J = 5,6 Hz).	327	325
52	hydroclorua axit {[5-(3-xyclopropyl-5-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,82-0,86 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 1,4, 1,4 Hz), 7,62-7,65 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	371	369
53	hydroclorua axit [(5-xyclobutyl-metyl-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,72-1,90 (m, 4H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,20 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	305	303

54	hydroclorua axit {[5-(2-xyclobutyletyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,54-1,67 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 4H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,26-2,37 (m, 1H), 3,00 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	319	317
55	hydroclorua axit {[5-(2-fluoro-3-trifluoro-metylphenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,25 (1H, s), 7,61-7,68 (1H, m), 8,03-8,13 (2H, m), 8,57 (1H, s), 9,87-10,01 (1H, m).	399	397

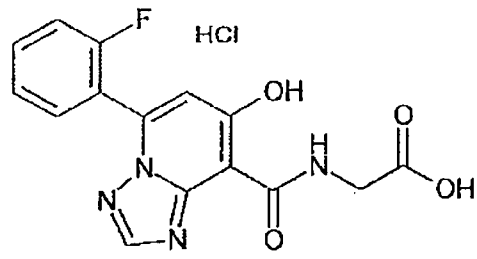
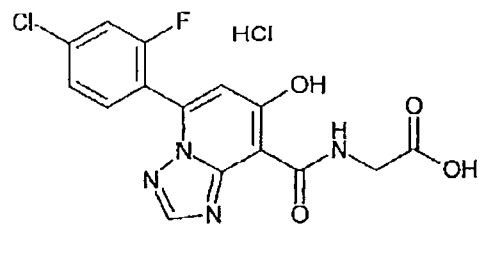
Bảng 11

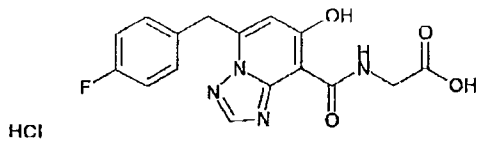
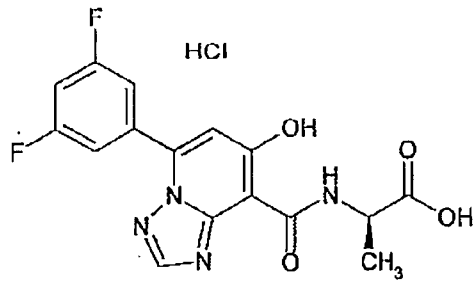
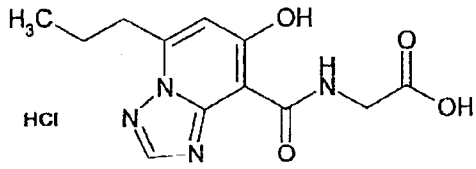
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
56	hydroclorua axit {[5-(3-clorua-2-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,21 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 7,9, 3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,1, 3,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 7,7, 3,8 Hz), 8,56 (1H, s), 9,95 (1H, t, J = 5,0 Hz).	365	363

57	hydroclorua axit {[7-hydroxy-5-(4-trifluoro-metylphenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,96 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, s), 9,99 (1H, t, J = 5,3 Hz).	381	379
58	hydroclorua axit [(5-xycloheptyl-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,52-1,86(m, 10H), 1,96-2,04(m, 2H), 3,50-3,59(m, 1H), 4,21(d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,78(s, 1H), 8,56(s, 1H), 9,86(t, 1H, J = 5,5 Hz).	333	331
59	hydroclorua axit {[5-(2,3-difluoro-phenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,45 (tdd, 1H, J = 8,2, 4,9, 1,4 Hz), 7,59 (ddt, 1H, J = 8,3, 5,4, 1,2 Hz), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	349	347
60	hydroclorua axit {[5-(2-xyclopentyl-etyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,11-1,19 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 5H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H),	333	331

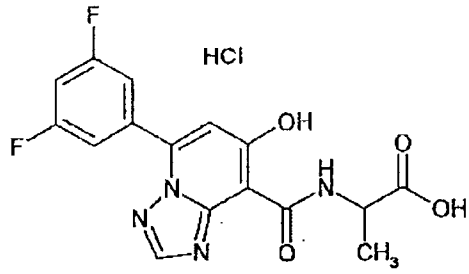
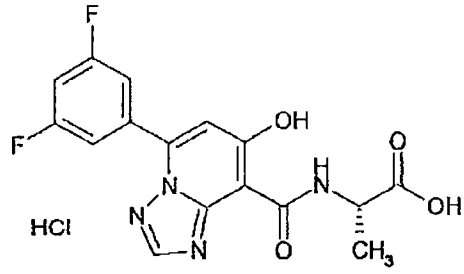
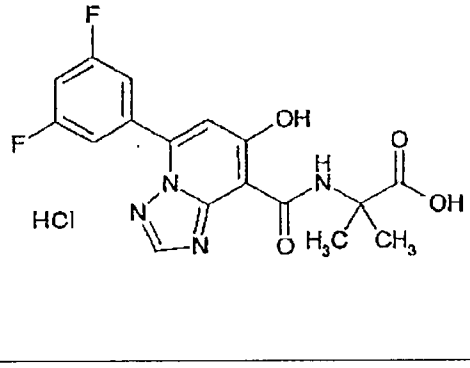
			9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).		

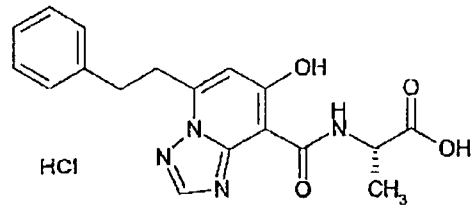
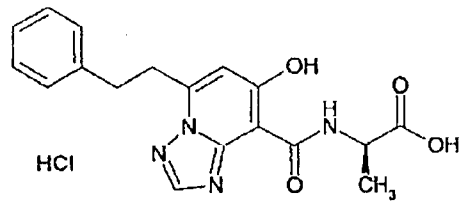
Bảng 12

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
61	hydroclorua axit {[5-(2-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	331	329
62	hydroclorua axit {[5-(4-clorua-2-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,4 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 8,56 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J = 5,2 Hz).	365	363

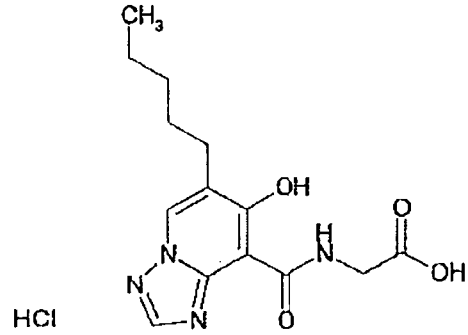
63	hydroclorua axit {[5-(4-fluorobenzyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,20 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,46 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 8,9, 4,5 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 8,57 (1H, s), 9,83 (1H, t, J = 5,4 Hz).	345	343
64	hydroclorua axit (R)-2-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}-propionic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 8,62 (s, 1H), 10,08-10,15 (br m, 1H).	363	361
65	hydroclorua axit [(7-hydroxy-5-propyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,80 (tq, 2H, J = 7,4, 7,4 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 4,21 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	279	277

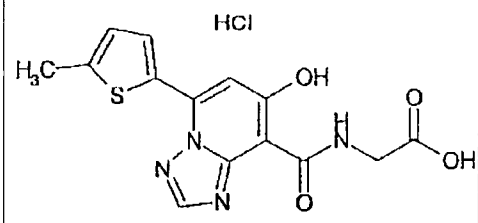
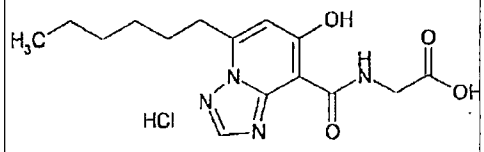
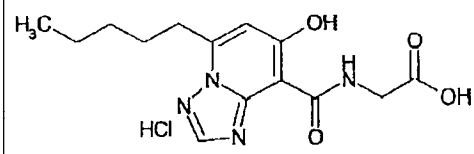
Bảng 13

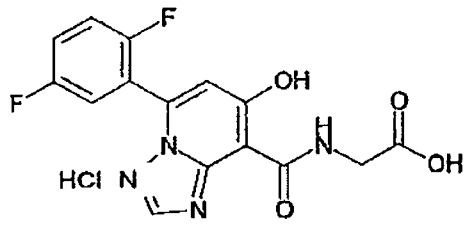
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
66	hydroclorua axit 2-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}-propionic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 8,62 (s, 1H), 10,08-10,15 (br m, 1H).	363	361
67	hydroclorua axit (S)-2-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}-propionic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,60-4,67 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,56 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 8,61 (s, 1H), 10,10 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 13,16 (br s, 1H), 14,32 (s, 1H).	363	361
68	hydroclorua axit 2-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}-2-metylpropionic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,63 (s, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).	377	375

69	hydroclorua axit (S)-2-[(7-hydroxy-5-phenetyl[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]-propionic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,49 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 8,61 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, J = 7,1 Hz).	355	353
70	hydroclorua axit (R)-2-[(7-hydroxy-5-phenetyl[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]-propionic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,49 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 8,61 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, J = 7,1 Hz).	355	353

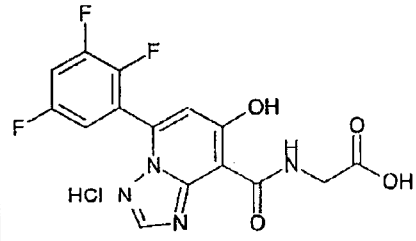
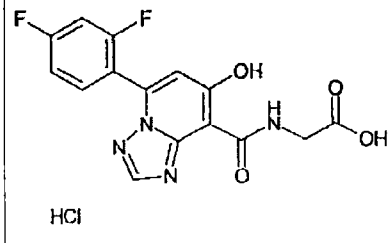
Bảng 14

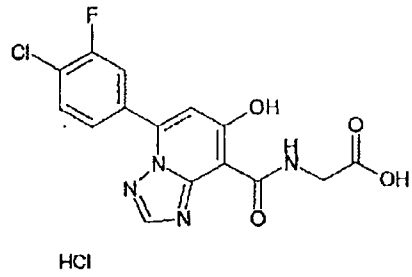
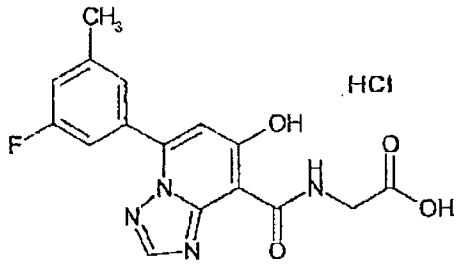
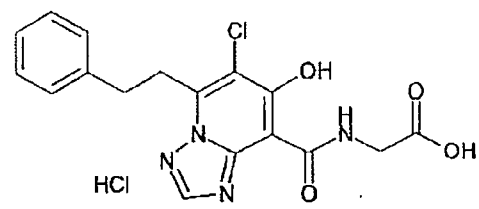
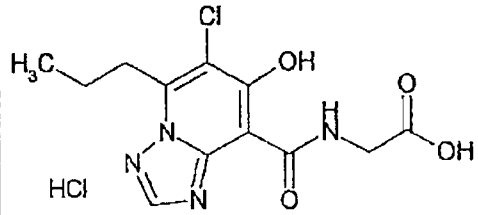
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
71	hydroclorua axit [(7-hydroxy-6-pentyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,28-1,36 (m, 4H), 1,61 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 14,81 (s, 1H).	307	305

72	hydroclorua axit {[7-hydroxy-5-(5-metylthiophen-2-yl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2,58 (s, 3H), 4,23 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,50 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,85-9,90 (br m, 1H).	333	331
73	hydroclorua axit [(5-hexyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,85 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23-1,41 (6H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,85 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,79-9,86 (1H, m).	321	319
74	hydroclorua axit [(7-hydroxy-5-pentyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,84-0,91 (m, 3H), 1,29-1,40 (m, 4H), 1,72-1,83 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 6,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	307	305

75	hydroclorua axit {[5-(2,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	349	347

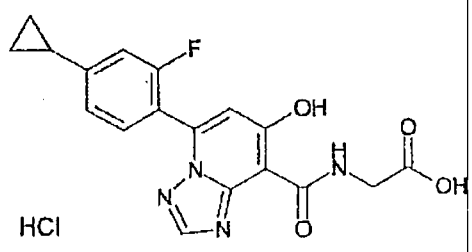
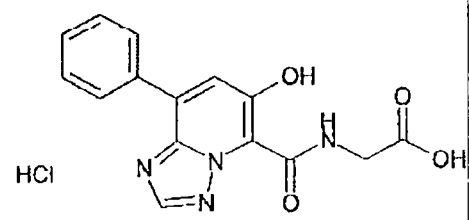
Bảng 15

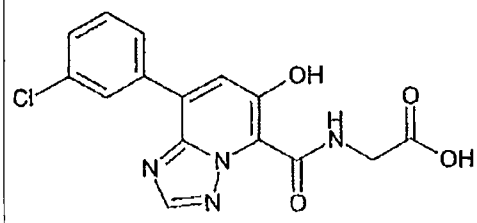
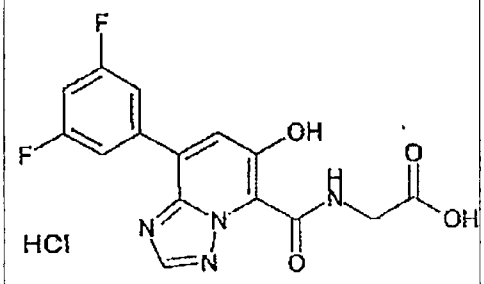
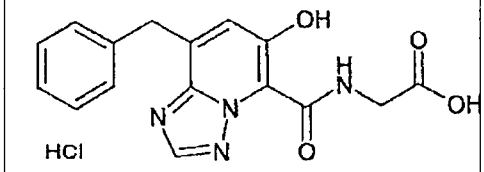
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
76	hydroclorua axit {[7-hydroxy-5-(2,3,5-trifluoro-phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	367	365
77	hydroclorua axit {[5-(2,4-difluoro-phenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	349	347

78	hydroclorua axit {[5-(4-clorua-3-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 10,5, 2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	365	363
79	hydroclorua axit {[5-(3-fluoro-5-metylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 2,43 (s, 3H), 4,25 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 9,99 (t, 1H, J = 5,3 Hz).	345	343
80	hydroclorua axit [(6-clorua-7-hydroxy-5-phenetyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 3,05 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,56 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 2H), 8,60 (s, 1H).	375	373
81	hydroclorua axit [(6-clorua-7-hydroxy-5-propyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6	313	311

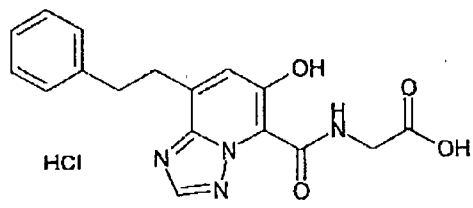
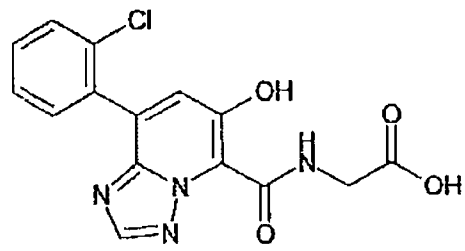
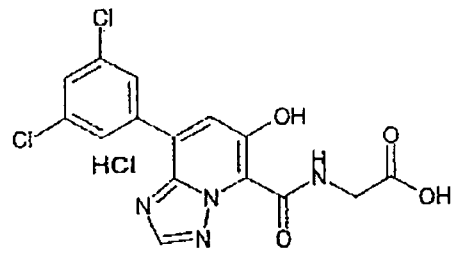
	amino] axetic		Hz), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,26 (s, 1H).		

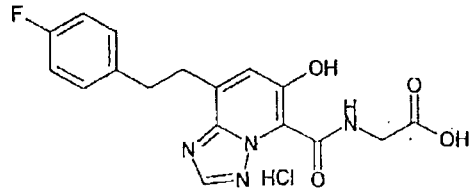
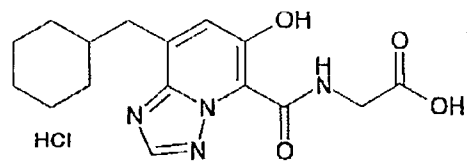
Bảng 16

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
82	hydroclorua axit {[5-(4-xyclopropyl-2-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,82-0,86 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,53 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	371	369
83	hydroclorua axit [(6-hydroxy-8-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,74 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	313	311

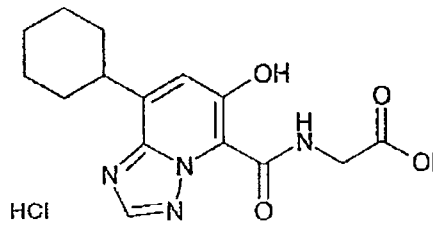
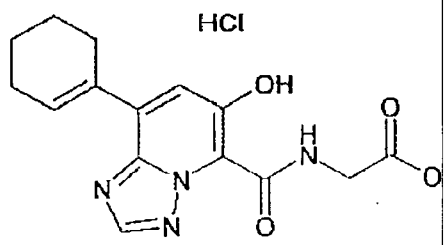
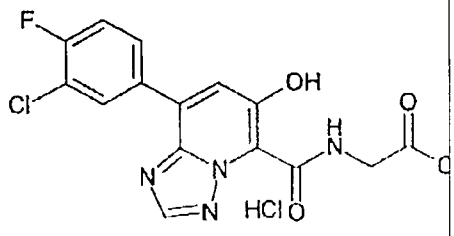
84	axit {[8-(3-cloruaphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,06 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).	347	345
85	hydroclorua axit {[8-(3,5-difluoro-phenyl)-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,47 (tt, 1H, J = 9,3, 2,3 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,35 (s, 1H).	349	347
86	hydroclorua axit [(8-benzyl-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,33 (s, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,40 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	327	325

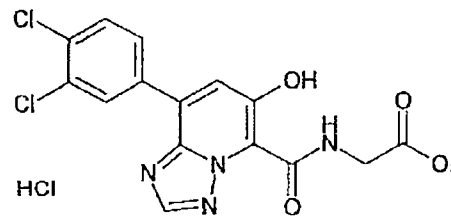
Bảng 17

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
87	hydroclorua axit [(6-hydroxy-8-phenetyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,26 (s, 1H).	341	339
88	axit {[8-(2-cloruaphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,9, 1,4 Hz), 8,66 (s, 1H), 10,50 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,06 (s, 1H), 13,37 (s, 1H).	347	345
89	hydroclorua axit {[8-(3,5-diclorua-phenyl)-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,36 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,34 (s, 1H).	381	379

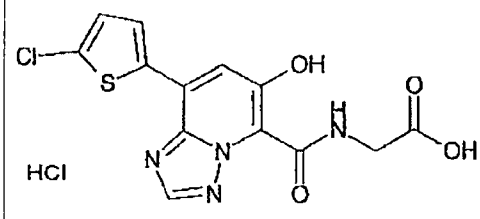
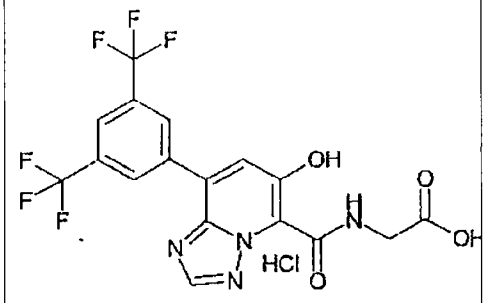
90	hydroclorua axit ({8-[2-(4-fluorophenyl)etyl]-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl}-amino)axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,10 (t, 2H, J = 8,9 Hz), 7,26 (dd, 2H, J = 8,7, 5,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,26 (s, 1H).	359	357
91	hydroclorua axit [(8-xyclohexyl-metyl-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0,94-1,23 (m, 5H), 1,53-1,70 (m, 5H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,86 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	333	331

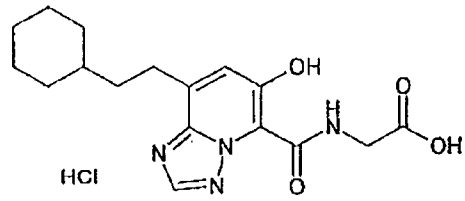
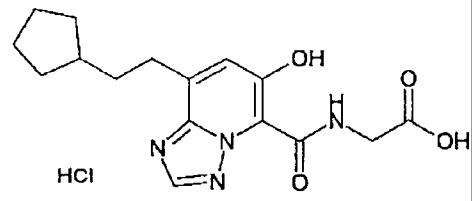
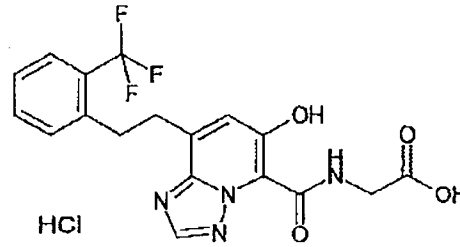
Bảng 18

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
92	hydroclorua axit [(8-xyclohexyl-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,23-1,34 (m, 1H), 1,38-1,49 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,33 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,29 (s, 1H).	319	317
93	hydroclorua axit [(8-xyclohex-1-enyl-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,62-1,68 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,49-2,54 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,48 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	317	315
94	{[8-(3-cloroa-4-fluorophenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axit axetic hydroclorua		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 7,94 (s, 1H), 8,29 (dq, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,52 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	365	363

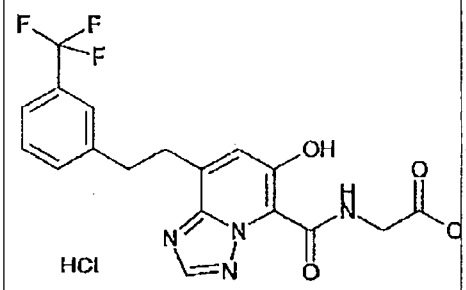
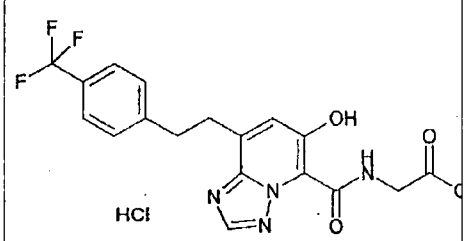
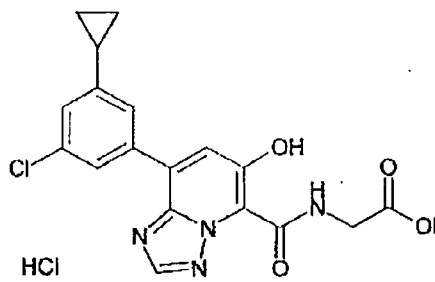
95	{[8-(3,4-dicloruaphenyl)-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axit axetic hydroclorua		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,52 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,35 (s, 1H).	381	379

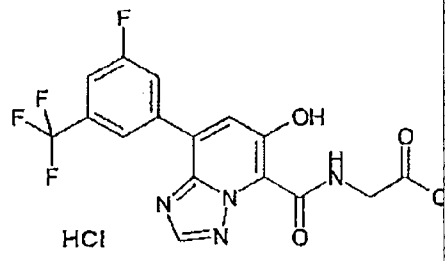
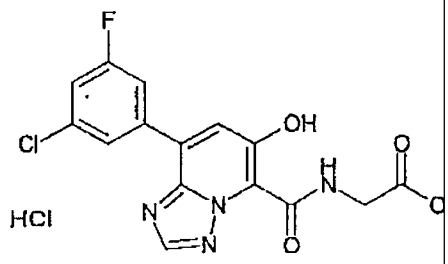
Bảng 19

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
96	hydroclorua axit {[8-(5-cloruathiophen-2-yl)-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,26 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,78 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,35 (s, 1H).	353	351
97	hydroclorua axit {[8-(3,5-bis-trifluoro-metylphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 10,55 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	449	447

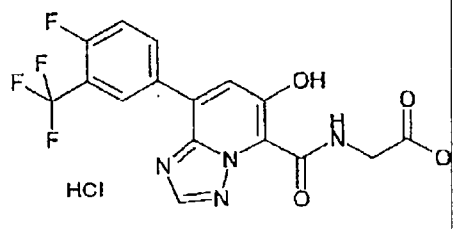
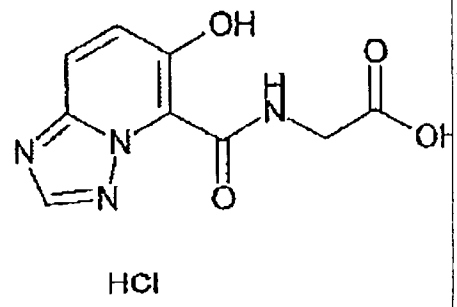
98	hydroclorua axit {[8-(2-xyclohexyl-etyl)-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,85-1,34 (m, 6H), 1,53-1,82 (m, 7H), 2,94-3,02 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	347	345
99	hydroclorua axit {[8-(2-xyclopentyl-etyl)-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1,07-1,22 (m, 2H), 1,41-1,65 (m, 4H), 1,70-1,86 (m, 5H), 2,93-3,02 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	333	331
100	hydroclorua axit ({6-hydroxy-8-[2-(2-trifluoro-metylphenyl)etyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl}-amino)axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,21-3,35 (m, 4H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,43 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	409	407

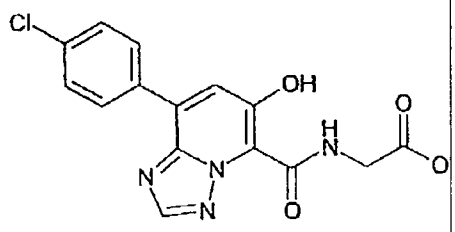
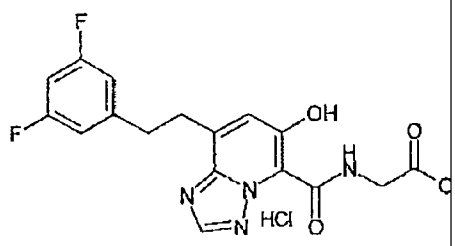
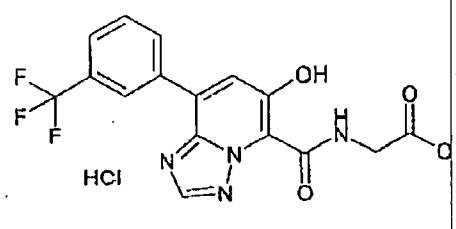
Bảng 20

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
101	hydroclorua axit ({6-hydroxy-8-[2-(3-trifluoro-metylphenyl)etyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl}-amino)axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,20 (dd, 2H, J = 9,4, 6,5 Hz), 3,32 (dd, 2H, J = 9,4, 6,5 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6Hz), 7,40 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	409	407
102	hydroclorua axit ({6-hydroxy-8-[2-(4-trifluoro-metylphenyl)etyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl}-amino)axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,17-3,24 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	409	407
103	hydroclorua axit {[8-(3-clorua-5-xyclopropyl-phenyl)-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,84-0,90 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 8,75 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,35 (s, 1H).	387	385

104	hydroclorua axit {[8-(3-fluoro-5-trifluoro-metylphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,63 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	399	397
105	hydroclorua axit {[8-(3-clorua-5-fluorophenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,62-7,67 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,35 (s, 1H).	365	363

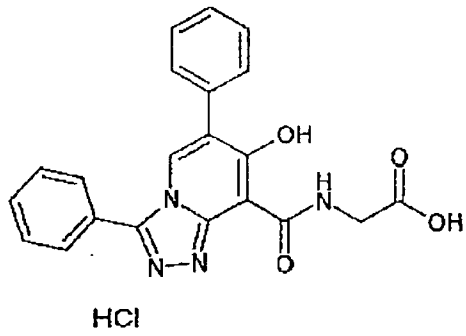
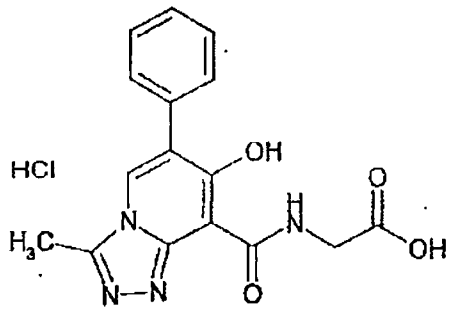
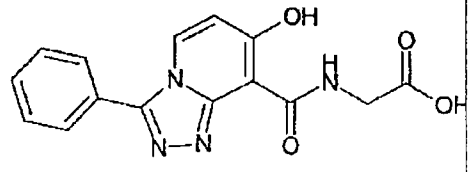
Bảng 21

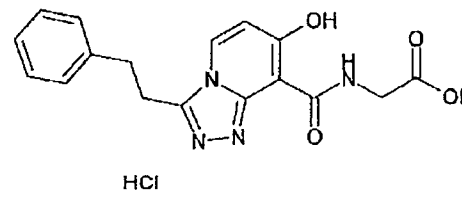
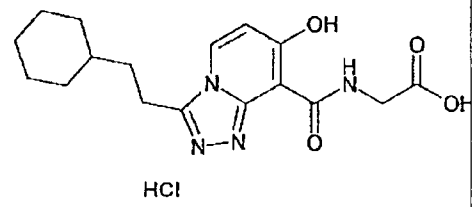
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
106	hydroclorua axit {[8-(4-fluoro-3-trifluoro-metylphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,71-7,80 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,73-8,82 (m, 2H), 10,53 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,37 (s, 1H).	399	397
107	hydroclorua axit [(6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,27 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,49 (t, 1H, J = 5,3	237	235

			Hz), 13,29 (br s, 1H).		
108	axit {[8-(4-cloruaphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,31 (br s, 1H).	347	345
109	hydroclorua axit ({8-[2-(3,5-difluoro-phenyl)etyl]-6-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl}-amino)axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,13 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,30 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,27 (br s, 1H).	377	375
110	hydroclorua axit {[6-hydroxy-8-(3-trifluoro-metylphenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-5-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,00 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (br s, 1H).	381	379

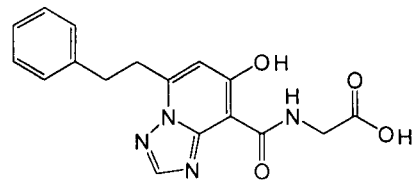
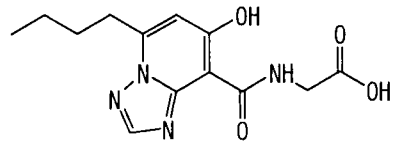
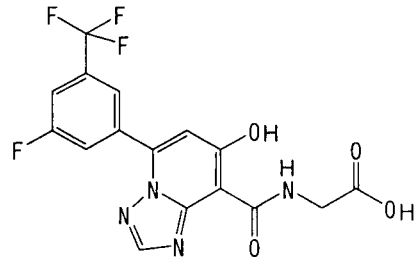
Bảng 22

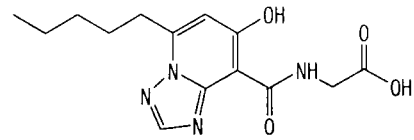
Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)

111	hydroclorua axit [(7-hydroxy-3,6-diphenyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,09 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,57-7,66 (m, 5H), 7,90 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,00 (s, 1H), 10,56 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 12,61 (s, 1H), 13,95 (s, 1H).	389	387
112	hydroclorua axit [(7-hydroxy-3-metyl-6-phenyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2,62 (s, 3H), 4,05 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 8,21 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 12,58 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).	327	325
113	axit [(7-hydroxy-3-phenyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino] axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4,06-4,24 (m, 2H), 6,47-6,74 (m, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,78-7,89 (m, 2H), 7,99-8,42 (m, 1H), 9,99-10,43 (m, 1H).	313	311

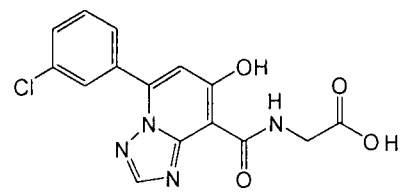
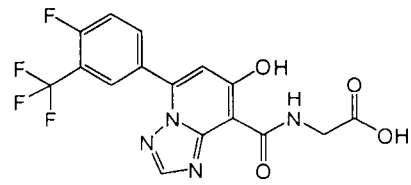
114	hydroclorua axit [(7-hydroxy-3-phenetyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3,08 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,05 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 4H), 8,19 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 10,33 (br s, 1H), 13,52 (br s, 1H).	341	339
115	hydroclorua axit {[3-(2-xyclohexyl-etyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,90-0,98 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 3H), 1,28-1,40 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 5H), 1,75-1,78 (m, 2H), 2,96 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,04 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,28 (br s, 1H).	347	345

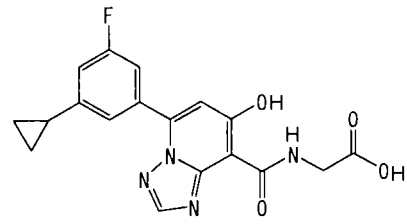
Bảng 23

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
116	axit [(7-hydroxy-5-phenetyl[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,40 (t, 3H, J = 7,9 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).	341	339
117	axit [(5-butyl-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).	293	291
118	{[5-(3-fluoro-5-trifluoro-metylphenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axit axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 14,41 (s, 1H).	399	397

119	[(7-hydroxy-5-pentyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl)-amino]axit axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,73-1,83 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 12,94 (s, 1H), 14,25 (s, 1H).	307	305

Bảng 24

Ví dụ	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	^{1}H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
120	axit {[5-(3-cloruaphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 14,38 (s, 1H).	347	345
121	axit {[5-(4-fluoro-3-trifluoro-metylphenyl)-7-hydroxy[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino} axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 10,5, 9,3 Hz), 8,36-8,40 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,60 (1H, s), 9,97 (1H, br s), 14,38 (1H, br s).	399	397

122	axit {[5-(3-xyclopropyl-5-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridin-8-cacbonyl]-amino}axetic		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0,81-0,87 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,22 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,58 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 14,36 (s, 1H).	371	369

Các ví dụ về mẫu chế phẩm sáng chế bao gồm các chế phẩm sau. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn bởi những ví dụ, trong các chế phẩm theo công thức này.

Mẫu chế phẩm 1 (sản xuất viên nang)

1) hợp chất của ví dụ 1	30mg
2) xenluloza vi kết tinh	10mg
3) lactoza	19mg
4) magie stearat	1mg

trộn lẫn 1), 2), 3), 4) và cho vào một viên nang gelatin.

Mẫu chế phẩm 2 (sản xuất thuốc viên)

1) hợp chất của ví dụ 1	10 g
2) lactoza	50 g
3) bột ngô	15 g
4) cacmello canxi	44 g
5) magie stearat	1 g

Tổng lượng 1), 2), 3) và 30g 4) được nhào trong nước, làm khô trong điều kiện chân không và rây. Trộn chất bột sau khi rây với 14g của 4) và 1g của 5), và hỗn hợp được đúc thành viên bằng máy. Theo cách này, 1000 viên mỗi viên có chứa 10mg hợp chất của ví dụ 1 sẽ được tạo thành. Tiếp theo, các phương pháp đánh giá hoạt động ức chế PHD người và hoạt động sản suất EPO người của hợp chất sáng chế hoặc các muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó được giải thích.

Ví dụ thử nghiệm 1 đo hoạt động ức chế PHD người

i) Sự biểu hiện và sự tinh sạch PHD2 ở người

PHD2 ở người được biểu hiện trong tế bào côn trùng (tế bào Sf9). Chèn Flag-tag vào đầu cuối-N trong vùng dịch mã của chuỗi PHD2 ở người (NM_022051), sau đó đưa trình tự này vào vectơ pVL1393 rồi xác định trình tự. Chuyển đồng thời vectơ và baculovirus vào Sf9, phân lập biểu hiện baculovirus PHD2 người trong Sf9. Bằng cách sử dụng virus, tế bào biểu hiện PHD2 người đã được sản xuất. Sau khi nuôi cấy tế bào ở nhiệt độ 27°C trong 72 giờ, bổ sung dung dịch ly giải tế bào có chứa nhiều chất ức chế proteaza khác nhau rồi phá vỡ tế bào bằng máy phá tế bào. Đổ dịch ly giải tế bào vào cột có chứa ANTI-FLAG M2 Affinity Gel Freezer Safe (SIGMA), rửa giải rồi thu nhận enzym PHD2 người có bổ sung FLAG-tag ở đầu cuối N. Xác nhận sản phẩm tinh sạch là enzym PHD2 bằng phương pháp Westen-Blot sử dụng kháng thể kháng FLAG và kháng thể kháng PHD2.

ii) Sự biểu hiện và sự tinh sạch của phức hệ VBC

Phức hệ VBC (VHL/Elongin B/Elongin C) được biểu hiện trong Escherichia coli (BL21(DE3)). Chèn GST dung hợp vào vùng dịch mã của đầu cuối N trong chuỗi VHL người (NM_000551). Chèn FLAG-tag vào vùng dịch mã của đầu cuối N trong chuỗi Elongin B người (NM_207013) và đưa chuỗi này vào vectơ pETDuet-1 rồi xác định trình tự. Chèn his-tag vào vùng dịch mã của đầu cuối N trong chuỗi Elongin C người (NM_005648), đưa chuỗi vào vectơ pRSFDuet-1 rồi xác định trình tự. Sau đó chuyển các vectơ biểu hiện này vào vi khuẩn Escherichia coli (BL21(DE3)), nuôi cấy Escherichia coli ở nhiệt độ 37°C trong môi trường có chứa IPTG. Phá vỡ vi khuẩn Escherichia coli thu được bằng máy phá tế bào rồi đổ vào cột có chứa dòng Ni-NTA (QIAGEN), rửa sạch rồi phân tách và thu nhận sản phẩm. Đổ dung dịch rửa giải sang cột có chứa Glutathion Sepharo 4B, rửa rồi phân tách và thu nhận sản phẩm. Sản phẩm tinh sạch được xác nhận là VHL người, Elongin B người và Elongin C người bằng phương pháp Westen-Blot sử dụng kháng thể kháng GST, kháng thể kháng FLAG và kháng thể kháng His.

iii) Khả năng liên kết của phức hệ VBC

Đánh giá khả năng liên kết của phức hệ VBC thu được trong ii) nêu trên với 19 gốc peptit thành phần gắn nhãn biotin (HIF-1α-C19) dựa trên trình tự HIF-1α hoặc peptit thành phần gắn nhãn biotin (HIF-1α -C19 (Hyp)) trong đó gốc prolin trong

chuỗi nêu trên được hydroxyl hóa trên tấm phủ streptavidin. Phát hiện liên kết bằng phương pháp ELISA sử dụng kháng thể kháng GST, và xác nhận rằng phức hợp VBC chỉ liên kết với peptit thành phần HIF-1α đã hydroxyl hóa.

iv) Đo hoạt tính ức chế PHD ở người

Đối với hoạt tính của enzym PHD2 ở người, đánh giá sự hydroxyl hóa của gốc prolin trong 19 gốc của peptit thành phần dựa trên các trình tự của HIF-1α làm cơ chất bằng phương pháp TR-FRET (thời gian- xử lý sự chuyển giao năng lượng cộng hưởng huỳnh quang).

Pha loãng enzym và cơ chất với đệm tris-hydroclorua (pH 7,5) 50mM có chứa sắt sulfat 50μM, NaCl 120mM, BSA 0,1%, axit ascorbic 0,1 mM, axit 2-oxoglutaric 10μM, CHAPS 0,2mM, và hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng với dimetyl sulfoxit (DMSO).

Bổ sung hợp chất thử nghiệm và dung dịch cơ chất vào đĩa 96 giếng. Bắt đầu phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch enzym PHD2 (nồng độ cuối cùng 1nM) vào phản ứng. Sau khi ủ ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút, bổ sung dung dịch dừng phản ứng có chứa EDTA, đồng thời bổ sung dung dịch phức hợp VBC có chứa europi (Eu) và Xlent, lượng dư prolin được hydroxyl hóa được định lượng bằng thời gian xử lý quang phổ huỳnh quang. Đo thời gian xử lý huỳnh quang trong mỗi giếng, và hoạt tính ức chế PHD người (%) của hợp chất thử nghiệm được tính toán dựa vào giá trị của các enzym bổ sung trong giếng và hợp chất thử nghiệm không bổ sung trong giếng. Hoạt tính ức chế PHD người của mỗi hợp chất đượcthể hiện bằng IC50 (μM) hoạt tính ức chế PHD người (%) tại nồng độ 30μM trong bảng 25 đến 29 sau. Trong bảng này, các giá trị bao gồm các chỉ số IC_{50} (μM) và chỉ số hoạt tính ức chế PHD người (%) ở nồng độ 30μM.

Bảng 25

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro
1	0,42
2	0,22
3	0,45
4	7,15

5	1,17
6	0,87
7	1,59
8	0,49
9	1,57
10	1,33
11	0,29
12	0,82
13	1,31
14	0,23
15	1,80
16	0,32
17	0,29
18	0,48
19	0,26
20	0,59
21	0,25
22	0,21
23	0,19
24	0,57
25	0,25
26	0,33
27	0,74
28	1,38
29	0,92

Bảng 26

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro
30	0,98
31	0,80

32	0,38
33	0,46
34	0,43
35	0,88
36	0,72
37	0,20
38	0,59
39	1,25
40	0,87
41	0,26
42	0,24
43	0,93
44	0,20
45	0,92
46	0,29
47	0,56
48	0,59
49	0,24
50	0,18
51	0,26
52	0,89
53	0,50
54	0,44
55	0,23
56	0,19
57	0,20
58	0,55

Bảng 27

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro

59	0,26
60	0,74
61	0,22
62	0,28
63	0,36
64	6,88
65	0,72
66	1,50
67	0,90
68	5,94
69	1,62
70	38%
71	2,47
72	0,40
73	7,09
74	0,85
75	0,21
76	0,22
77	0,24
78	0,15
79	0,23
80	0,71
81	6,09
82	0,15
83	0,19
84	0,11
85	0,16
86	0,83
87	0,37

Bảng 28

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro
88	0,16
89	0,12
90	0,29
91	1,53
92	0,69
93	0,51
94	0,11
95	0,12
96	0,29
97	0,13
98	1,13
99	0,87
100	0,82
101	0,37
102	0,51
103	0,18
104	0,19
105	0,10
106	0,23
107	0,65
108	0,16
109	0,17
110	0,15
111	1,10
112	3,09
113	0,56
114	1,20
115	1,80

Bảng 29

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro
116	0,18
117	0,39
118	0,64
119	0,64
120	0,12
121	0,33
122	0,96

Ví dụ thử nghiệm 2: Hoạt tính sản xuất EPO người

Hoạt tính sử sản xuất EPO người của hợp chất thử nghiệm được đo bằng cách sử dụng Hep3B (ATCC) được thiết lập từ dòng tế bào gan có nguồn gốc ở người.

Nuôi cấy tế bào Hep3B trong môi trường Eagle-MEM chứa 10% huyết thanh bào thai bò, pha loãng các hợp chất thử nghiệm với dimetyl sulfoxit (DMSO).

Nuôi cấy tế bào Hep3B trong đĩa 96 giếng, bổ sung hợp chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ sau 24 giờ. Sau khi ủ ở nhiệt độ 37°C trong 24 giờ, thu nhận dịch nổi. Đo nồng độ EPO người thu được trong dịch nổi bằng cách sử dụng bộ kit EPO-ELISA (sản xuất bởi StemCell Technologies, 01630) theo giải thích của nhà sản xuất, và hoạt tính sản xuất EPO người (%) của các hợp chất thử nghiệm được tính toán dựa trên giá trị sản xuất tối đa theo các điều kiện trên và giá trị không cần bổ sung hợp chất thử nghiệm. Hoạt tính sản xuất EPO người của mỗi hợp chất được thể hiện bởi EC_{50} (μM) hoặc hoạt tính sản xuất EPO người (%) tại 30μM trong bảng 30 đến 34 sau. Trong các bảng này, các giá trị bao gồm chỉ số EC_{50} (μM) và % hoạt tính sản xuất EPO người (%) ở 30μM.

Bảng 30

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro
1	9,9
2	10,9
3	12,4

4	38%
5	11,5
6	20,8
7	18,4
8	13,4
9	1%
10	0%
11	1%
12	5%
13	1%
14	5,1
15	29,1
16	7,0
17	8,8
18	6,1
19	6,6
20	6,6
21	12,0
22	13,7
23	7,8
24	5,4
25	14,1
26	7,5
27	7,7
28	13,9
29	11,3

Bảng 31]

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro
30	15,4

31	12,1
32	15,6
33	10,1
34	15,0
35	43%
36	10,5
37	11%
38	8,7
39	22,3
40	17,7
41	9,1
42	14,2
43	23,6
44	10,4
45	9,9
46	4,8
47	12,0
48	4,5
49	11,7
50	5,6
51	9,1
52	10,4
53	8,9
54	4,5
55	8,9
56	8,4
57	4,7
58	4,7

Bảng 32

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro
59	49%
60	8,4
61	28,8
62	10,1
63	19,7
64	0%
65	49%
66	21,1
67	14,3
68	0%
69	12,0
70	1%
71	15,8
72	4,0
73	34%
74	8,3
75	23,7
76	18,0
77	18,7
78	6,6
79	7,8
80	23,3
81	33%
82	5,4
83	20,7
84	11,0
85	20,6
86	6%
87	18,5

Bảng 33

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro

88	14%
89	4,2
90	16,6
91	43%
92	18,5
93	16,0
94	9,7
95	4,3
96	5,9
97	3,5
98	25,6
99	20,2
100	18,0
101	6%
102	16,0
103	6,9
104	6,3
105	5,9
106	6,0
107	4%
108	8,9
109	13,7
110	6,5
111	0%
112	0%
113	0%
114	0%
115	0%

Bảng 34

Ví dụ	IC_{50} (μM) hoặc hoạt tính ức chế (%) với 30μM trong điều kiện in vitro
116	5,6
117	7,7

Như các kết quả đề cập ở trên đã chỉ ra rõ ràng, các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó có hoạt tính ức chế PHD người và hoạt tính sản xuất EPO người.

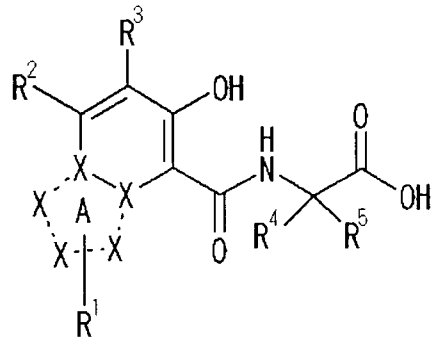
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó ức chế kết hợp của HIF và PHD dựa trên hoạt động ức chế PHD và ổn định HIF của nó, cho phép tăng cường sản suất EPO.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat của nó có thể là dược phẩm hiệu nghiệm cho dự phòng hoặc điều trị cho rất nhiều loại bệnh và bệnh lý (rối loạn) do giảm sản xuất EPO, và có thể sử dụng hiệu quả để điều trị bệnh thiếu máu.

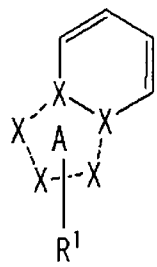
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức [I], hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó:

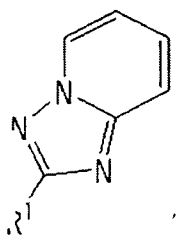


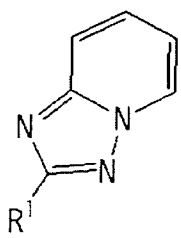
[I]

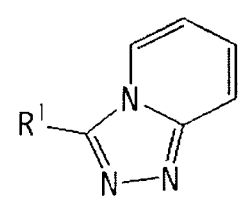
trong đó công thức cấu tạo thành phần:



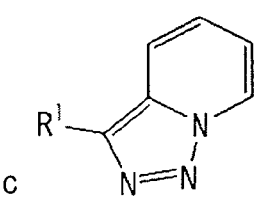
là nhóm có công thức bất kỳ sau đây:







hoặc



R^1 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl,

(3) nhóm C_{6-14} aryl,

(4) nhóm C_{3-8} xycloalkyl,

(5) nhóm C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl, hoặc

(6) nhóm C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl;

R^2 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl,

(3) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây,

(4) nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây,

(5) nhóm C_{3-8} xycloalkenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây,

(6) nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây (trong đó ngoài nguyên tử cacbon, nhóm heteroaryl này có 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh),

(7) nhóm C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl (trong đó C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây), hoặc

(8) nhóm C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl (trong đó C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây);

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl,

(4) nhóm C_{6-14} aryl,

(5) nhóm C_{3-8} xycloalkyl, hoặc

(6) nhóm C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl; và

mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là:

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl,

nhóm B:

(a) nguyên tử halogen,

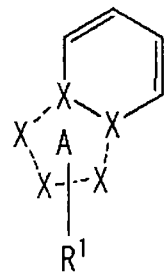
(b) nhóm C_{1-6} alkyl,

(c) nhóm C_{3-8} xycloalkyl,

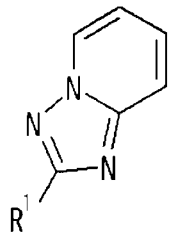
(d) nhóm xyano, và

(e) nhóm halo-C_{1-6} alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó công thức cấu tạo thành phần:

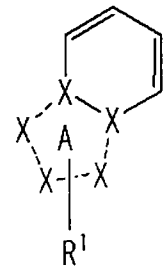


là nhóm có công thức dưới đây:

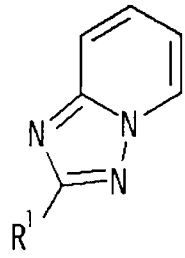


hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó công thức cấu tạo thành phần:

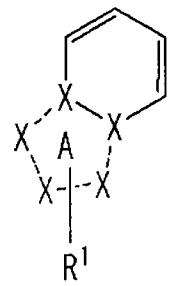


là nhóm có công thức dưới đây:

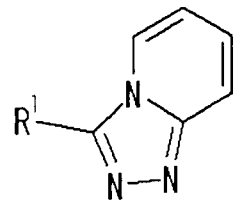


hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó công thức cấu tạo thành phần:

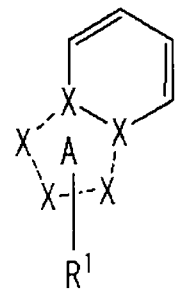


là nhóm có công thức dưới đây:

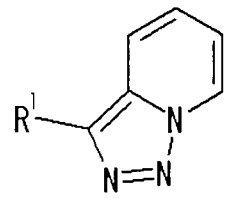


hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó công thức cấu tạo thành phần:



là nhóm có công thức dưới đây:



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^4 và R^5 là các nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^1 là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 là:

(1) nhóm C_{1-10} alkyl,

(2) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B nêu trên,

(3) nhóm C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl (trong đó, C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B nêu trên), hoặc

(4) nhóm C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl (trong đó C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B nêu trên), hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

10. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^4 và R^5 đều là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

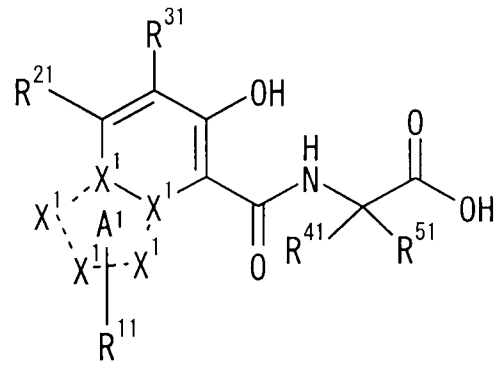
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^1 là nguyên tử hydro, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R^2 là:

(1) nhóm C_{1-10} alkyl, hoặc

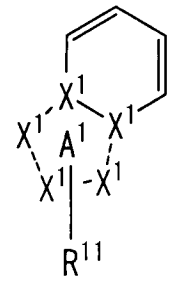
(2) nhóm C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl (trong đó, C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B nêu trên), hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1 có công thức [I-1] dưới đây hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó:

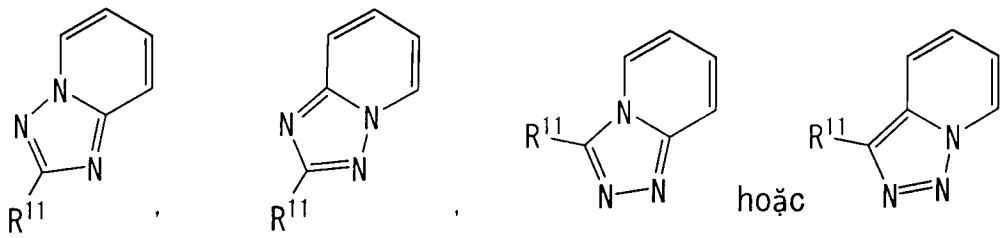


[I-1]

trong đó công thức cấu tạo thành phần:



là nhóm có công thức bất kỳ dưới đây:



R^{11} là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl,

(3) nhóm phenyl,

(4) nhóm C_{3-8} xycloalkyl,

(5) nhóm phenyl-C_{1-6} alkyl, hoặc

(6) nhóm C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl;

R^{21} là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl,

(3) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây,

(4) nhóm C_{3-8} xycloalkyl,

(5) nhóm C_{3-8} xycloalkenyl,

(6) nhóm thienyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây,

(7) nhóm phenyl-C_{1-6} alkyl (trong đó phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm B dưới đây), hoặc

(8) nhóm C_{3-8} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl;

R^{31} là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl.

(4) nhóm phenyl,

(5) nhóm C_{3-8} xycloalkyl, hoặc

(6) nhóm phenyl-C_{1-6} alkyl; và

mỗi nhóm R^{41} và R^{51} độc lập là:

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl

nhóm B:

(a) nguyên tử halogen,

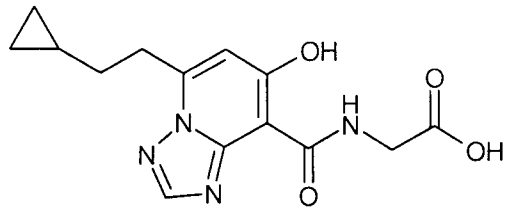
(b) nhóm C_{1-6} alkyl,

(c) nhóm C_{3-8} xycloalkyl,

(d) nhóm xyano, và

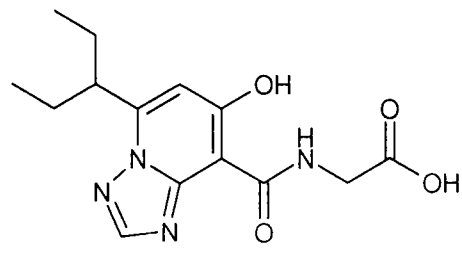
(e) nhóm halo-C_{1-6} alkyl.

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



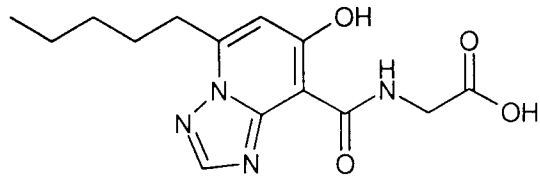
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

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



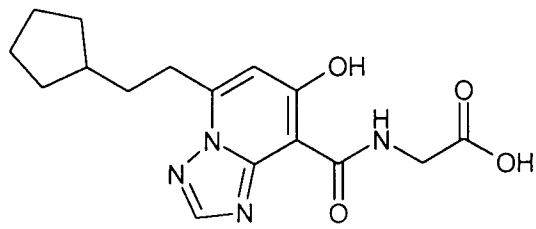
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



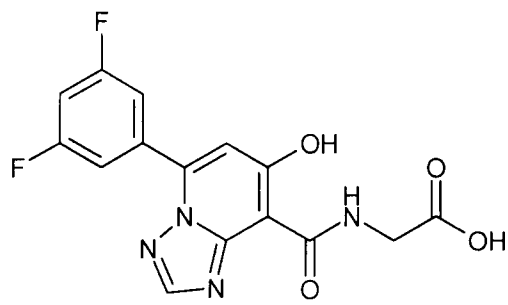
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



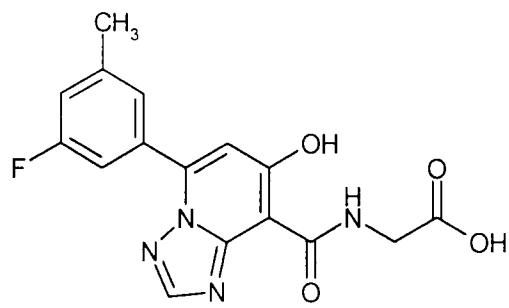
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



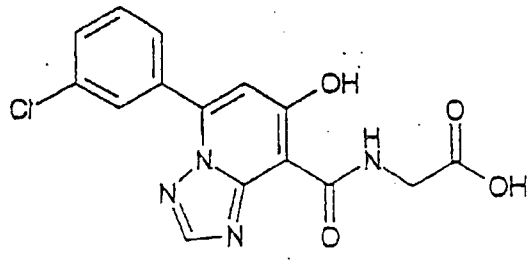
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



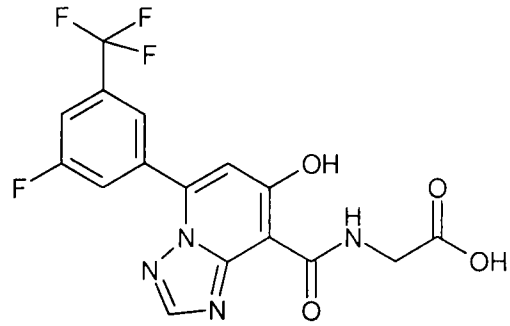
hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của nó.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



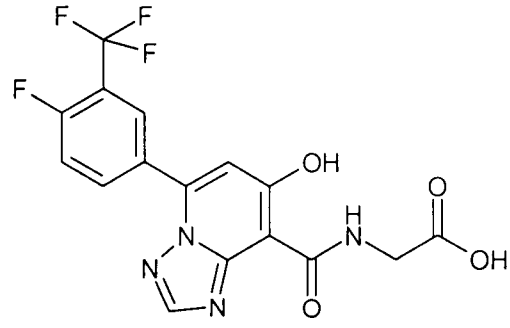
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



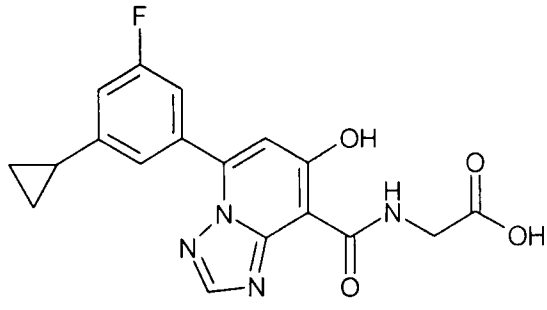
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



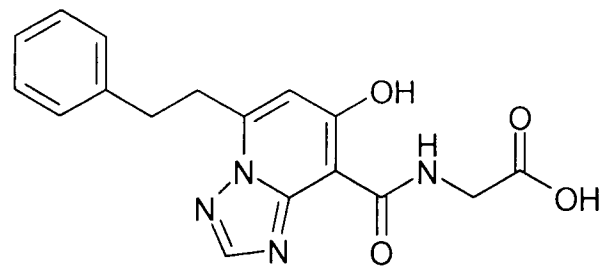
hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

26. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó, và chất mang dược dụng.

27. Thuốc dùng để điều trị thiếu máu chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

28. Thuốc dùng để điều trị thiếu máu thận chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó.

29. Phương pháp sản xuất thuốc dùng để điều trị thiếu máu bao gồm bước phối trộn hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó và chất mang/ tá dược dược dụng.

30. Phương pháp sản xuất thuốc dùng để điều trị thiếu máu thận bao gồm bước phối trộn hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc solvat của nó và chất mang/ tá dược dược dụng.