



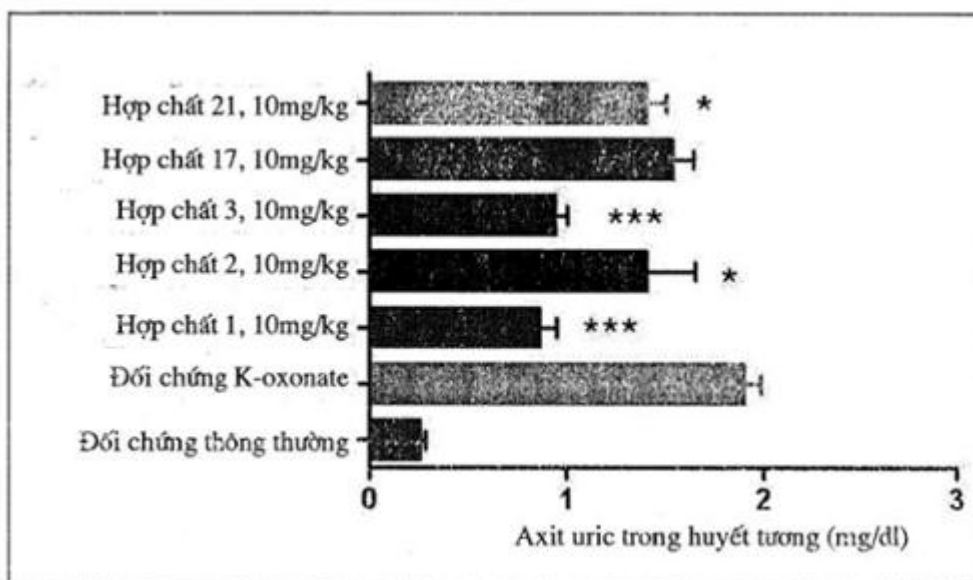
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 403/02; C07D 209/04; A61K (13) B
31/40; A61P 3/10



(21) 1-2012-00734 (22) 04/10/2010
(86) PCT/KR2010/006760 04/10/2010 (87) WO2011/043568 14/04/2011
(30) 10-2009-0095363 07/10/2009 KR
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/09/2012 294A
(73) LG Chem, Ltd. (KR)
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul, Republic of Korea
(72) SONG, Jeong Uk (KR); KIM, Geun Tae (KR); CHOI, Sung Pil (KR); JUNG, Cheol Kyu (KR); PARK, Deok Seong (KR); CHOI, Eun Sil (KR); KIM, Tae Hun (KR); PARK, Hyun Jung (KR); PARK, Wan Su (KR); PARK, Heui Sul (KR); KOO, Ki Chul (KR); ARTEMOV, Vasily (RU)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

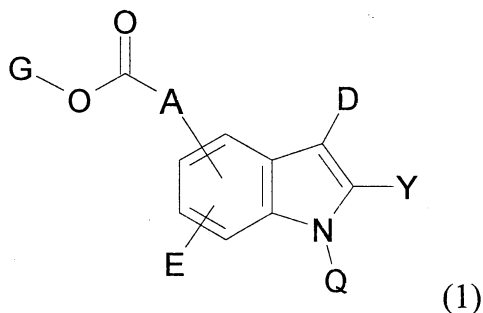
(54) HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ XANTHIN OXIDAZA, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NÓ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có tác dụng làm chất ức chế xanthin oxidaza, quy trình điều chế nó, và dược phẩm chứa nó với lượng hữu hiệu trị liệu.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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



trong đó:

A, D, E, G, Y và Q là như được xác định dưới đây, hữu hiệu làm chất ức chế xanthin oxidaza, quy trình điều chế nó, và được phẩm chứa lượng hữu hiệu trị liệu của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng xanthin oxidaza là enzym chuyển hóa hypoxanthin thành xanthin và chuyển hóa zanthin đã được tạo ra thành axit uric. Trong khi hầu hết các động vật có vú có uricaza, người và tinh tinh không có enzym này, do đó axit uric được biết là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa purin (S. P. Bruce, Ann. Pharm., 2006, 40, 2187-2194). Nồng độ axit uric trong máu được duy trì ở mức cao gây ra nhiều bệnh khác nhau, điển hình là bệnh gút.

Như đã được mô tả ở trên, gút là bệnh do lượng axit uric cao trong cơ thể, cho biết tình trạng các tinh thể axit uric tích tụ trong sụn, dây chằng và xung quanh các mô gây ra bệnh viêm cấp và đau. Gút là một loại bệnh viêm khớp, và tỷ lệ mắc bệnh này tăng một cách đều đặn trong vòng 40 năm qua (N. L. Edwards, Arthritis & Rheumatism, 2008, 58, 2587-2590).

Từ những năm 1960 đến những năm giữa 1990, bệnh nhân gút ở các nước phương Tây gia tăng một cách bất ngờ khoảng 200-300%, chủ yếu là đàn ông. Tỷ lệ gia tăng bệnh nhân gút có thể là do bệnh béo phì, sự lão hóa, sự suy giảm chức

năng thận, bệnh tăng huyết áp, v.v.. Tỷ lệ mắc bệnh gút vào khoảng 1,4/1000 người, nhưng nó còn tùy thuộc vào lượng axit uric. Điều này có nghĩa là, trong khi tỷ lệ mắc bệnh gút là 0,5% ở nhóm bệnh nhân có lượng axit uric trong máu là 7,0mg/dl hoặc cao hơn, tỷ lệ mắc bệnh gút là 5,5% ở nhóm bệnh nhân có lượng axit uric 9,0 mg/dl hoặc cao hơn (G. Nuki, Medicine, 2006, 34, 417-423). Dựa vào tỷ lệ mắc bệnh như đã được mô tả trên đây, lượng axit uric trong máu được xác định là yếu tố nguyên nhân quan trọng gây ra bệnh gút. Ngoài ra, thói quen ăn uống, rượu, chất béo và bệnh béo phì cũng là các yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh gút. Gần đây, các nhà nghiên cứu đã thực hiện các nghiên cứu một cách kỹ lưỡng sự liên quan giữa axit uric với bệnh suy tim, bệnh tăng huyết áp, bệnh tiểu đường, bệnh thận và bệnh tim mạch, và tầm quan trọng của việc kiểm soát lượng axit uric đã và đang được gia tăng (D. I. Feig et al., N. Eng. J. Med, 2008, 23, 1811-1821). Ngoài ra, là chất ức chế xanthin oxidaza, allopurinol được biết là có tác dụng đối với bệnh viêm loét ruột kết (Aliment. Pharmacol. Ther. 2000, 14, 1159-1162 ; WO 2007/043457).

Allopurinol đã là thuốc duy nhất để điều trị bệnh gút trong vòng 40 năm qua, cho đến khi febuxostat được phê chuẩn làm thuốc chữa bệnh gút ở Mỹ vào năm 2009 (Brain Tomlinson, Current Opin. Invest. Drug, 2005, 6, 1168-1178). Allopurinol đã được biết là chất ức chế không đặc hiệu một số enzym khác nhau liên quan đến sự chuyển hóa purin và pyrimidin, và nó có $K_i = 700$ nM đối với xanthin oxidaza (Y. Takano et al., Life Sciences, 2005, 76, 1835-1847). Allopurinol được xanthin oxidaza oxy hóa ngay lập tức thành oxypurinol, và chất chuyển hóa này đã được biết là có vai trò làm chất ức chế hiệu nghiệm xanthin oxidaza.

Tuy nhiên, cũng đã biết rằng allopurinol gây ra tác dụng phụ cho da dày ruột và sự phát ban da và có sự tuân thủ kém trong trường hợp dùng trong thời gian dài. Đặc biệt, trong số các bệnh nhân dùng allopurinol, tác dụng phụ mắc hội chứng Stevens-Johnson được ghi nhận, với tỷ lệ thấp nhưng không thể dự đoán được và làm chết người (Felix Arellano et al., Ann. Pharm., 1993, 27, 337-43). Tác dụng phụ nghiêm trọng này đã được biết là xảy ra cùng với hiện tượng làm chết tế bào của da và niêm mạc miệng, và nếu không được điều trị thích hợp

kết quả là khoảng 25% bệnh nhân có thể bị chết.

Do vậy, để phát triển các chất ức chế xanthin oxidaza mới, đã và đang thực hiện rất nhiều nghiên cứu khác nhau và đã được công bố trong rất nhiều đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế (ví dụ, WO 1992/009279, WO 1998/018765, WO 2007/004688, WO 2007/043457, WO 2008/126770, WO 2008/126898, WO 2008/126899).

Trong số này, WO 1998/018765 mô tả tác dụng ức chế của pyrazol và chất dẫn xuất phenyl đối với xanthin oxidaza, và WO 2008/126898 thông báo rằng các hợp chất indol có tác dụng ức chế xanthin oxidaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

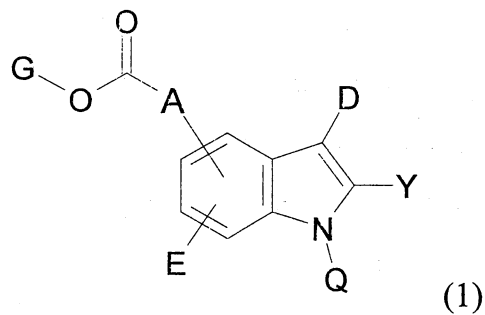
Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức (1) dưới đây có tác dụng ức chế xanthin oxidaza rất mỹ mãn.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1) này.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất dược phẩm dùng để ức chế xanthin oxidaza, chứa hoạt chất là hợp chất có công thức (1) với lượng hữu hiệu trị liệu.

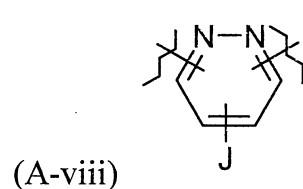
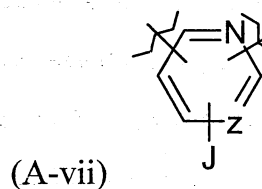
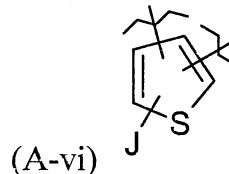
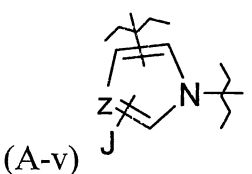
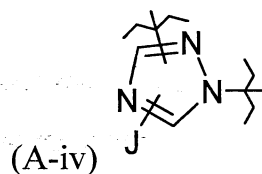
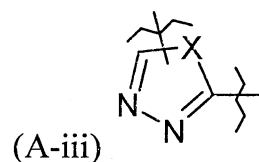
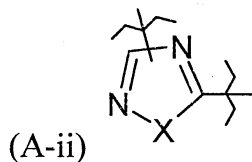
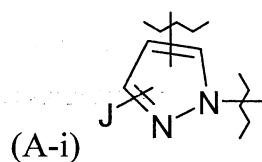
Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh liên quan đến xanthin oxidaza như bệnh tăng axit uric trong máu, bệnh gút, bệnh suy tim, bệnh tim mạch, bệnh tăng huyết áp, bệnh tiểu đường, bệnh thận, bệnh viêm và bệnh khớp, và bệnh viêm loét đại tràng, bao gồm việc sử dụng hoạt chất là các hợp chất có công thức (1).

Để giải quyết các vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1):



trong công thức (1) nêu trên:

A được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế A-i, A-ii, A-iii, A-iv, A-v, A-vi, A-vii và A-viii sau:



trong đó:

J là hydro, halogen hoặc C₁-C₆-alkyl không được thế hoặc được thế halogen, tốt hơn là C₁-C₄-alkyl,

X là O hoặc S,

Z là C hoặc N,

E là hydro, halogen, xyano, nitro, C₁-C₆-alkyl được thế hoặc không được thế hoặc C₁-C₆-alkoxy được thế hoặc không được thế,

D là hydro, halogen, xyano, nitro, C₁-C₆-alkyl không được thế hoặc được

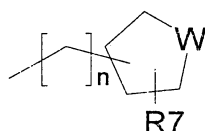
thế halogen, $-\text{CHO}$ hoặc $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$,

Q được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế Q-i, Q-ii và từ Q-iii-1 đến Q-iii-9 sau:

(Q-i) là hydro;

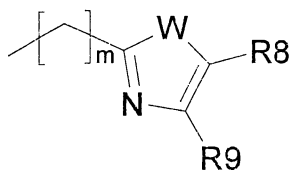
(Q-ii) là alkyl được thế hoặc không được thế, bão hoà hoặc chưa bão hoà, và mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng;

(Q-iii-1):



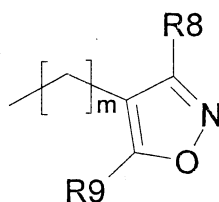
(trong đó W là O hoặc S, R7 là hydro hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, và n là một số nguyên nằm trong khoảng 0-3);

(Q-iii-2):



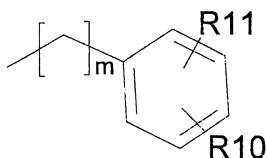
(trong đó W là O hoặc S, mỗi gốc R8 và R9 là hydro hoặc alkyl thấp, và m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

(Q-iii-3):



(trong đó mỗi gốc R8 và R9 là hydro hoặc alkyl thấp, và m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

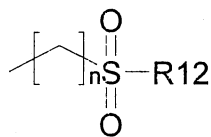
(Q-iii-4):



(trong đó mỗi gốc R10 và R11 là hydro, halogen, alkoxy thấp hoặc alkyl thấp, và

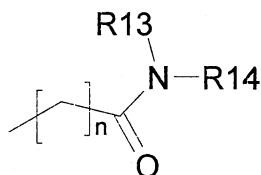
m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

(Q-iii-5):



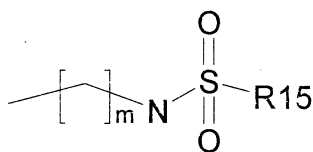
(trong đó R12 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế hoặc nhóm thơm, và n là một số nguyên nằm trong khoảng 0-3);

(Q-iii-6):



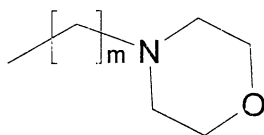
(trong đó mỗi gốc R13 và R14 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế hoặc cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh, và n là một số nguyên nằm trong khoảng 0-3);

(Q-iii-7):



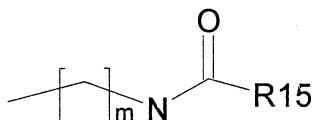
(trong đó R15 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, và m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

(Q-iii-8):



(trong đó m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

(Q-iii-9):



(trong đó R15 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, và m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

Y là hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, bão hoà hoặc chưa bão hoà, và mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, C₁-C₆-alkoxy được thế hoặc không được thế hoặc nhóm thiom hoặc nhóm di thiom được thế hoặc không được thế, và

G là hydro hoặc là alkyl được thế hoặc không được thế, bão hoà hoặc chưa bão hoà, và mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị minh họa kết quả đo nồng độ axit uric (mg/dl) trong huyết tương theo quy trình của Thử nghiệm 2 (^{***}P<0,001, thử nghiệm t, ^{*}P<0,05, ^{**}P<0,01 thử nghiệm so sánh đa Dunnett).

Fig.2 là đồ thị minh họa kết quả đo tỷ lệ ức chế (%) nồng độ axit uric trong huyết tương theo quy trình của Thử nghiệm 2 (^{***}P<0,001, thử nghiệm t, ^{*}P<0,05, ^{**}P<0,01 thử nghiệm so sánh đa Dunnett).

Mô tả chi tiết sáng chế

Từ phần dưới đây trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, các hợp chất có công thức (1) dưới dạng hoạt chất của chế phẩm dùng để trị liệu bao gồm tất cả các muối được dụng của chúng và các chất đồng phân, và chúng được hiểu là nằm trong phạm vi của sáng chế. Để cho dễ theo dõi, chúng được coi như “các hợp chất có công thức (1)” trong bản mô tả sáng chế này.

Các hợp chất có công thức (1) theo sáng chế nêu trên có công thức cấu tạo tương đối khác với các chất ức chế xanthin oxidaza đã biết trước đây. Như được thể hiện trong các thử nghiệm sau, chúng có tác dụng ức chế mỹ mãn đối với xanthin oxidaza liên quan đến bệnh gút. Do vậy, chúng có thể được sử dụng để phòng và điều trị bệnh liên quan đến xanthin oxidaza, như, ví dụ, bệnh tăng axit uric trong máu, bệnh suy tim, bệnh tim mạch, bệnh tăng huyết áp, bệnh tiểu đường, bệnh thận, bệnh viêm, bệnh khớp, v.v..

Thuật ngữ như được sử dụng trong bản mô tả này sẽ được giải thích một cách ngắn gọn dưới đây.

Trong bản mô tả sáng chế này không có sự lưu ý đặc biệt, thuật ngữ “được

thể hoặc không được thể” có nghĩa là bao gồm cả trường hợp được thể và không được thể. Trong trường hợp “được thể,” gốc này có thể được thể một cách riêng biệt và độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl, hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, xyano, halogen, cacbonyl, thiocacbonyl, nitro và chất dẫn xuất bảo vệ của chúng. Nếu thích hợp, nhóm này có thể được thể tiếp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “các muối được dụng” có nghĩa là dạng muối của hợp chất, không gây kích ứng nghiêm trọng cho vật chủ dùng hợp chất cũng như không gây ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học và đặc tính của hợp chất. “Muối được dụng” này bao gồm các muối cộng axit không độc chứa anion được dụng, ví dụ, muối với các axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromhydric, axit iodohydric, v.v.; muối với các axit carboxylic hữu cơ như axit tartric, axit formic, axit xitric, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit maleic, axit salicylic, v.v.; hoặc muối với sulfonic các axit như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, v.v..

Các hợp chất có công thức (1) còn có thể tạo thành muối được dụng, ví dụ, muối với kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi, natri, kali, canxi, magie, v.v.; muối với các axit amin như lysin, arginin, guanidin, v.v.; hoặc muối hữu cơ với đixyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dietanolamin, cholin, trietylamin, v.v.. Các hợp chất có công thức (1) của sáng chế có thể được chuyển hoá thành các muối của chúng theo các phương pháp thông thường bất kỳ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất đồng phân” có nghĩa là các chất có cùng công thức hóa học hoặc phân tử, nhưng dạng quang học hoặc lập thể khác nhau, các hợp chất có công thức (1) hoặc các muối của chúng. Các hợp chất có công thức (1) của sáng chế có thể có cấu trúc oxim, và có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân dị hình, *trans* và *cis*. Tất cả các chất đồng phân, các muối của chúng, và hỗn hợp của chúng (kể cả hỗn hợp raxemic) cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “thơm” có nghĩa là nhóm aryl

vòng cacbon (ví dụ, phenyl, naphtyl, v.v..) có hệ điện tử π đồng hóa trị và ít nhất một nhân. Thuật ngữ này còn bao gồm nhóm đơn vòng hoặc đa vòng ngưng tụ (tức là, nhân có chung cặp cacbon liền kề).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dị thơm” có nghĩa là nhóm vòng aryl dị thơm có hệ điện tử π đồng hóa trị và ít nhất một nhân. Nó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furan, thiophen, pyrol, oxazol, thiazol, imidazol, pyrazol, isothiazol, triazol, thiadiazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, triazin, v.v..

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo. Gốc alkyl có thể là “alkyl bão hoà” không chứa gốc alken hoặc alkin hoặc “alkyl chưa bão hoà” chứa ít nhất một gốc alken hoặc alkin. Thuật ngữ “alken” có nghĩa là nhóm có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, và “alkin” có nghĩa là nhóm có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Cho dù bão hoà hoặc chưa bão hoà, gốc alkyl có thể là mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng.

Trừ khi có quy định khác, gốc alkyl có thể chứa 1 đến 20 nguyên tử cacbon, và nhóm alkyl thấp có thể chứa 1 đến 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ điển hình về chúng là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl, etenyl, propenyl, butenyl, ethinyl, propinyl, butinyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, v.v.. Gốc alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Trong trường hợp “được thế,” gốc này có thể được thế một cách riêng biệt và độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, xyano, halogen, cacbonyl, thiocarbonyl, nitro và chất dẫn xuất bảo vệ của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dị vòng” có nghĩa là nhóm trong đó nguyên tử cacbon của nhân được thế bằng oxy, nitơ, lưu huỳnh, v.v.. Nó có thể tùy ý chứa liên kết đôi. Ví dụ điển hình của chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrolin, pyrolidin, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, pyran, piperidin, morpholin, thiomorpholin, piperazin, v.v..

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “halogen (hoặc halo)” có nghĩa là F (hoặc -F), Cl (hoặc -Cl), Br (hoặc -Br) và I (hoặc -I).

Các thuật ngữ khác được dùng trong bản mô tả sáng chế này có thể được hiểu là có nghĩa thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ

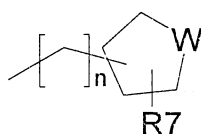
thuật này đã biết.

Các hợp chất được ưu tiên trong số các hợp chất có công thức (1) nêu trên là các hợp chất trong đó Q được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế từ Q-i đến Q-iii-8 sau:

(Q-i) là hydro;

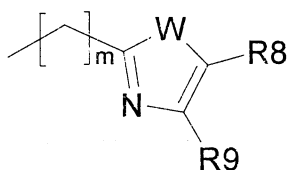
(Q-ii) là C_1 - C_8 -alkyl không được thế hoặc được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_3 - C_7 -xycloalkyl và $O-R_6$, trong đó R_6 là C_1 - C_7 -alkyl;

(Q-iii-1):



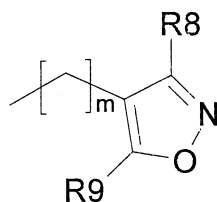
(trong đó W là O hoặc S, R_7 là hydro hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, và n là một số nguyên nằm trong khoảng 0-3);

(Q-iii-2):



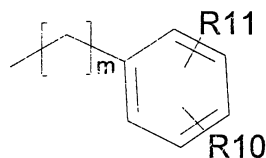
(trong đó W là O hoặc S, mỗi gốc R_8 và R_9 là hydro hoặc alkyl thấp, và m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

(Q-iii-3):



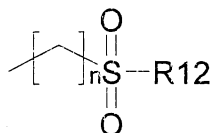
(trong đó mỗi gốc R_8 và R_9 là hydro hoặc alkyl thấp, và m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

(Q-iii-4):



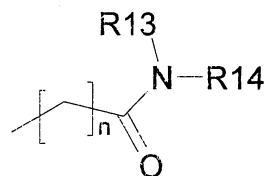
(trong đó mỗi gốc R10 và R11 là hydro, halogen, alkoxy thấp hoặc alkyl thấp, và m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

(Q-iii-5):



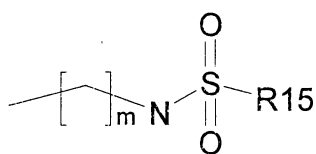
(trong đó R12 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế hoặc nhóm thiom, và n là một số nguyên nằm trong khoảng 0-3);

(Q-iii-6):



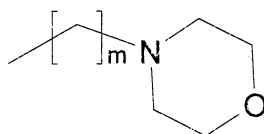
(trong đó mỗi gốc R13 và R14 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế hoặc cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh, và n là một số nguyên nằm trong khoảng 0-3);

(Q-iii-7):



(trong đó R15 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, và m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3);

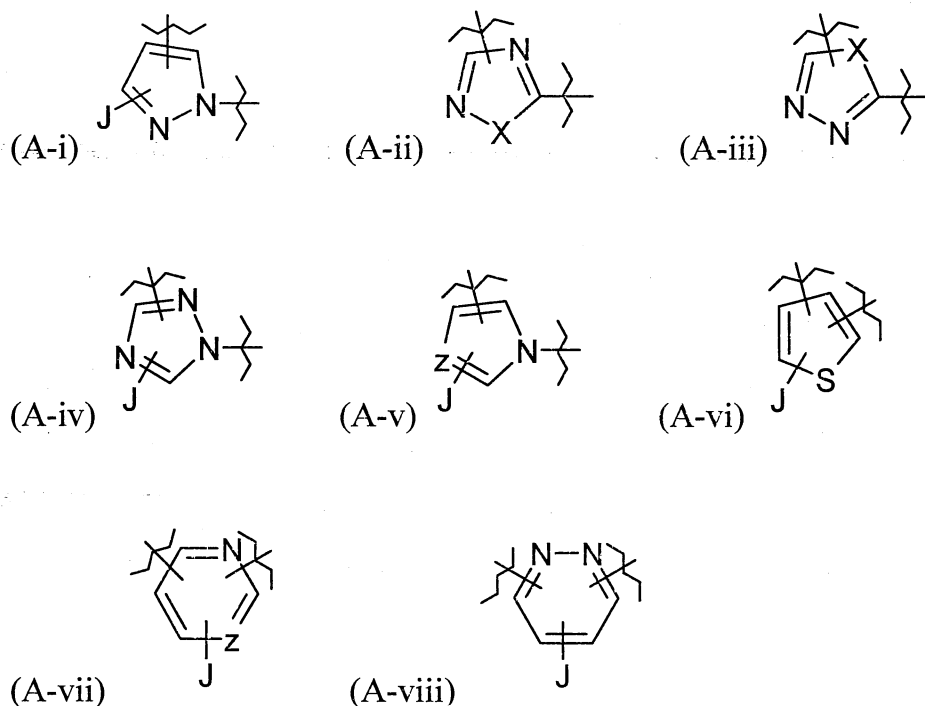
(Q-iii-8):



(trong đó m là một số nguyên nằm trong khoảng 1-3).

Các hợp chất cũng được ưu tiên là các hợp chất trong đó A được chọn từ

nhóm bao gồm các phần tử thể A-i, A-ii, A-iii, A-iv, A-v, A-vi, A-vii và A-viii sau:



trong đó:

J là C₁-C₄-alkyl không được thế hoặc được thế halogen,

X là O hoặc S, và

Z là C hoặc N.

Trong các hợp chất được ưu tiên có công thức (I), E là hydro, halogen, xyano hoặc nitro.

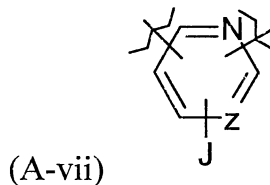
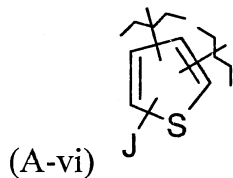
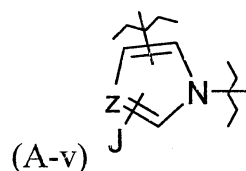
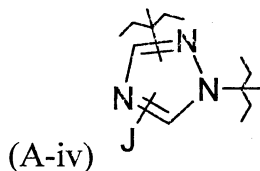
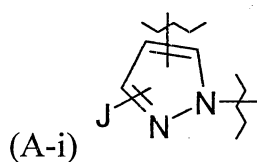
Trong các hợp chất được ưu tiên có công thức (I), D là halogen, xyano, nitro hoặc -CHO.

Trong các hợp chất được ưu tiên có công thức (I), Y là hydro, C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₇-alkyl hoặc nhóm thơm.

Trong các hợp chất được ưu tiên có công thức (I), G là hydro.

Các hợp chất được ưu tiên đặc biệt trong số các hợp chất được ưu tiên có công thức (I) là các hợp chất trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thể A-i, A-iv, A-v, A-vi và A-vii sau:



trong đó:

J là C₁-C₄-alkyl không được thế hoặc được thế halogen,

X là O hoặc S, và

Z là C hoặc N,

E là hydro hoặc xyano,

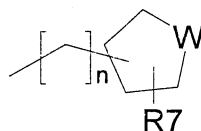
D là xyano hoặc nitro,

Q được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế Q-i, Q-ii và Q-iii-1 sau:

(Q-i) là hydro;

(Q-ii) là C₁-C₈-alkyl không được thế hoặc được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₃-C₇-xycloalkyl và O-R₆ trong đó R₆ là C₁-C₄-alkyl;

(Q-iii-1):



(trong đó W là O hoặc S, R₇ là hydro hoặc C₁-C₄-alkyl, và n là một số nguyên nằm trong khoảng 0-3);

Y là hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl hoặc phenyl, và

G là hydro.

Các hợp chất có công thức (1) đại diện theo sáng chế bao gồm các hợp chất được nêu trong danh sách sau:

1. axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic;
2. axit 1-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
3. axit 1-[3-xyano-1-xyclopropyl-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
4. axit 1-(3-xyano-1-isobutyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic;

5. axit 1-[3-xyano-1-(2,2-dimetylpropyl)indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
6. axit 1-[3-xyano-1-(2-metoxyetyl)indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
7. axit 1-(3-xyano-1-sec-butyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic;
8. axit 1-[3-xyano-1-xyclobutyl-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
9. axit 1-(3-xyano-1-xyclopentyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic;
10. axit 1-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic;
11. axit 1-[3-xyano-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic;
12. axit 1-[3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl]-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic;
13. axit 1-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic;
14. axit 1-[3-xyano-1-(2-metoxyetyl)indol-5-yl]-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic;
15. axit 1-[3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl]-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic;
16. axit 1-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic;
17. axit 1-(1-isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic;
18. axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic;
19. axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)imidazol-4-carboxylic;
20. axit 5-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-thiophen-2-carboxylic;
21. axit 2-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)isonicotinic;
22. axit 2-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)-indol-5-yl]isonicotinic;
23. axit 2-[3-xyano-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-indol-5-yl]isonicotinic;
24. axit 2-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]isonicotinic;
25. axit 2-[3-xyano-1-(2-metoxyetyl)-indol-5-yl]isonicotinic;
26. axit 2-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-6-metylisonicotinic;
27. axit 2-(1-isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)isonicotinic;
28. axit 1-(7-xyano-2-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic;

29. axit 1-(7-xyano-2-isopropyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic;

30. axit 1-(7-xyano-2-metoxymetyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic;

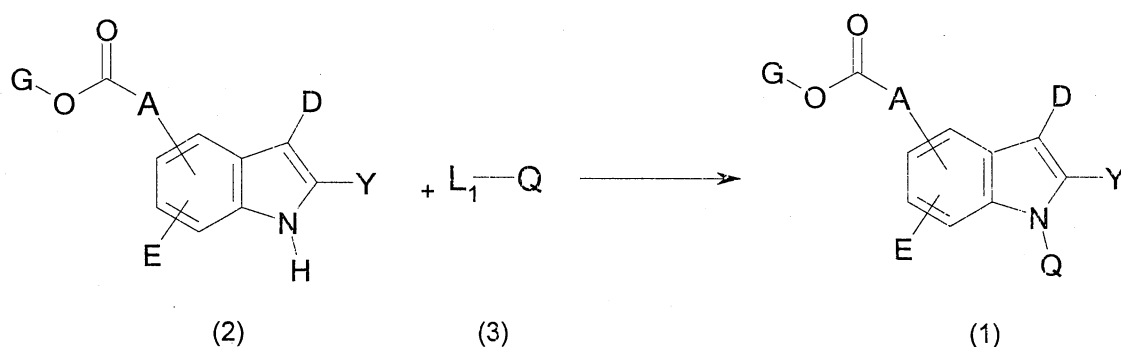
và

31. axit 1-(7-xyano-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức (1). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế đề cập đến (“người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này”) có thể tạo ra các hợp chất có công thức (1) theo nhiều cách khác nhau tùy theo cấu trúc của chúng, và các quy trình này cần được hiểu là nằm trong phạm vi của sáng chế. Nói cách khác, các hợp chất có công thức (1) có thể được tạo ra bằng cách tùy ý kết hợp các phương pháp tổng hợp khác nhau được mô tả trong bản mô tả sáng chế này hoặc được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các quy trình điều chế các hợp chất có công thức (1) bao gồm các quy trình này và không chỉ giới hạn ở các quy trình được giải thích dưới đây.

Theo một quy trình điển hình, các hợp chất có công thức (1), trong đó Q không phải là hydro có thể được tạo ra bằng cách cho các hợp chất có công thức (2) phản ứng với các hợp chất có công thức (3) với sự có mặt của bazơ, như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng (1).

Sơ đồ phản ứng 1



trong sơ đồ phản ứng (1):

A, D, E, G, Y và Q là như được xác định đối với hợp chất có công thức (1) nêu trên, với điều kiện Q không phải là hydro, và

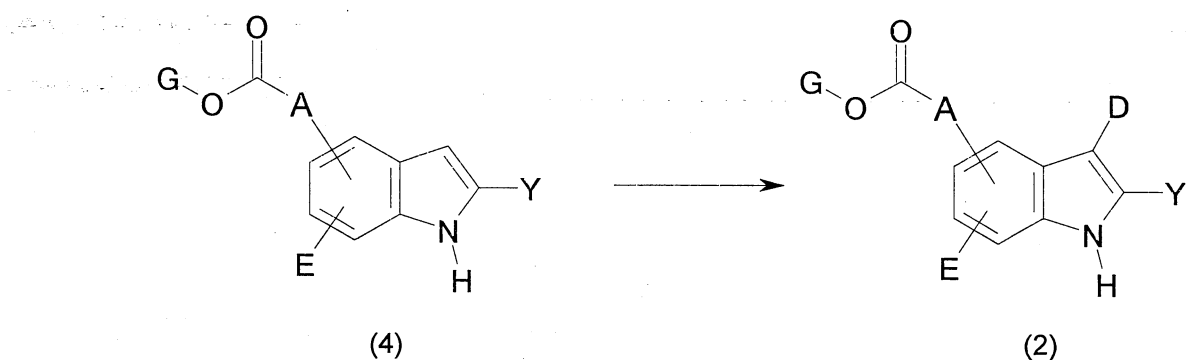
L_1 là nhóm rời chuyển trong phản ứng thế, ví dụ, như halogen, metansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, triflometansulfonyloxy, v.v..

Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như dimethylformamit, dimethylacetamit, axetonitril, v.v., và trong một số trường hợp hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi hữu cơ có thể được sử dụng. Ví dụ điển hình về bazơ được sử dụng trong phản ứng này bao gồm natri hydrua, natri hydroxit, kali t-butoxit, xesi cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, kali bis(trimetylsilyl)amit, v.v., và trong một số trường hợp hỗn hợp của hai hoặc nhiều bazơ có thể được sử dụng cùng nhau.

Nếu cần, khi G không phải là hydro, các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng (1) nêu trên có thể được thủy phân để tạo ra các hợp chất có công thức (1), trong đó G là hydro.

Theo quy trình điển hình khác, các hợp chất có công thức (1) trong đó D không phải là hydro và Q là hydro có thể được tạo ra bằng cách đưa phần tử thể D vào theo sơ đồ phản ứng (2):

Sơ đồ phản ứng 2



trong sơ đồ phản ứng (2):

A, D, E, G và Y là như được xác định đối với hợp chất có công thức (1), với điều kiện D không phải là hydro.

Trong sơ đồ phản ứng (2) nêu trên, trường hợp trong đó D là nitro được giải thích trước tiên như sau.

Hợp chất có công thức (4), bạc nitrat và benzoyl clorua có thể được phản ứng với nhau trong dung môi hữu cơ như axetonitril, v.v. để tạo ra hợp chất có công thức (2) trong đó D là nitro. Hoặc, hợp chất có công thức (2) trong đó D là nitro còn có thể thu được bằng cách bằng cách sử dụng axit nitric và anhydrit axetic trong đó, nếu cần, hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi hữu cơ được sử dụng.

dụng (Tetrahedron, 2000, 56, 10133).

Nếu thích hợp, nhóm Q này trước tiên được đưa vào Hợp chất có công thức (4) theo sơ đồ phản ứng (1) và sau đó nhóm nitro có thể được đưa vào như giải thích trên đây.

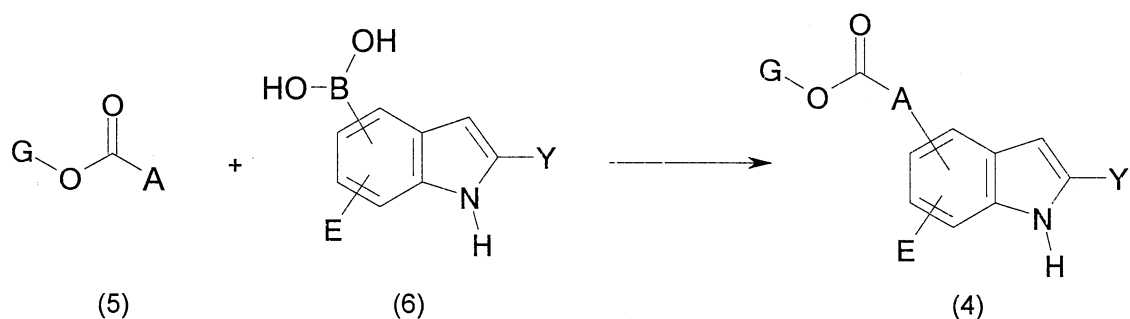
Trong sơ đồ phản ứng (2), trường hợp trong đó D là xyano được giải thích như sau.

Hợp chất indol có công thức (4) được cho phản ứng với oxalyl clorua trong diclometan, tetrahydrofuran và amoni axetat được bổ sung nhỏ giọt vào, và hỗn hợp này được đun nóng để tạo ra hợp chất aldehyt [Hợp chất có công thức (2) trong đó D là -CHO]. Hợp chất aldehyt này được cho phản ứng với hydroxylamin trong dung môi pyridin để tạo ra hợp chất oxim. Hợp chất oxim này được cho phản ứng với 2-clo-1-metyl-pyridini iotua hoặc đi(imidazol-1-yl)metanthion và triethylamin trong tetrahydrofuran để tạo ra hợp chất có công thức (2) trong đó D là -CN. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách tham khảo ấn phẩm: J. Ludwig et al., J. Med. Chem., 2006, 49, 2611.

Nếu cần, trước tiên phần tử thế Q có thể được đưa vào Hợp chất có công thức (4) theo cách tương tự như Sơ đồ phản ứng (1) nêu trên, và nhóm xyano có thể được đưa vào sau đó như giải thích trên đây.

Hợp chất có công thức (4) được sử dụng làm nguyên liệu trong sơ đồ phản ứng (2) có thể được tạo ra theo sơ đồ phản ứng (3):

Sơ đồ phản ứng 3



trong sơ đồ phản ứng (3):

A, E, G và Y là như được xác định đối với hợp chất có công thức (1).

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (4) theo sơ đồ phản ứng (3) nêu trên được giải thích cụ thể dưới đây. Hợp chất có công thức (5) và hợp chất có

công thức (6) được hòa tan cùng với đồng (II) axetat và pyridin trong N,N-dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit, và chúng được phản ứng với nhau để tạo ra hợp chất có công thức (4). Theo cách khác, hợp chất có công thức (5) và hợp chất có công thức (6) được hòa tan cùng với natri cacbonat và tetrakis(triphenylphosphin)paladi trong toluen hoặc đioxan, và chúng được phản ứng với nhau để tạo ra hợp chất có công thức (4).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng có thể điều chế các hợp chất phản ứng nêu trên bằng các quy trình khác nhau dựa trên công thức cấu tạo của chúng trong phạm vi của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này còn có thể xác định điều kiện phản ứng cụ thể, v.v. để tạo ra các hợp chất theo sáng chế bằng các Quy trình điều chế và các ví dụ dưới đây, và do đó việc giải thích chi tiết của chúng không được nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng để ức chế xanthin oxidaza, bao gồm (a) lượng hữu hiệu trị liệu của các hợp chất có công thức (1), các muối được dùng hoặc các chất đồng phân của chúng và (b) chất mang, chất pha loãng, tá dược được dùng hoặc hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dược phẩm” có nghĩa là hỗn hợp bao gồm các hợp chất theo sáng chế và các thành phần hóa học khác như chất mang, chất pha loãng, tá dược, v.v.. Dược phẩm tạo điều kiện cho việc đưa hợp chất vào cơ thể sống. Có vô số cách để dùng các hợp chất này, và chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, qua đường miệng, tiêm, khí dung, ngoài đường tiêu hóa và dùng tại chỗ. Các thành phần hoạt tính có tác dụng trị liệu có mặt trong dược phẩm có thể được chuyển hóa thành các muối của chúng bằng cách cho các hợp chất axit như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, v.v.. phản ứng với các hợp chất có công thức (1).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “lượng hữu hiệu về mặt trị liệu” có nghĩa là thành phần hoạt tính có tác dụng làm giảm hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh cần điều trị hoặc làm trì hoãn các dấu hiệu lâm sàng hoặc sự khởi phát triệu chứng bệnh cần phòng ngừa. Do vậy, lượng hữu hiệu về

mặt trị liệu có nghĩa là lượng có tác dụng (1) đảo chiều tốc độ tiến triển của bệnh, (2) ngăn chặn sự tiến triển thêm của bệnh và/hoặc (3) làm thuyên giảm (tốt hơn nếu, loại bỏ) một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh. Lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có thể được xác định dựa trên kinh nghiệm bằng cách các hợp chất thử nghiệm trong hệ mô hình *in vivo* và *in vitro* đã biết đối với bệnh cần điều trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất mang” có nghĩa là chất tạo điều kiện cho sự kết hợp của hợp chất vào tế bào hoặc mô. Ví dụ, dimethylsulfoxit (DMSO) là chất mang thông thường tạo điều kiện cho việc đưa các hợp chất hữu cơ khác nhau vào tế bào hoặc mô của cơ thể sống.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất pha loãng” được xác định là chất hòa tan trong nước, có tác dụng hòa tan hợp chất đích cũng như làm ổn định dạng hoạt tính sinh học của hợp chất này. Các muối hoà tan trong dung dịch đệm được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Dung dịch đệm thường được sử dụng là nước muối đệm phosphat, là dạng bất chước dạng muối của dung dịch trong cơ thể người. Chất pha loãng dạng đệm hiếm khi làm thay đổi hoạt tính sinh học của hợp chất, do các muối đệm có thể kiểm soát độ pH của dung dịch ở nồng độ thấp.

Hợp chất được sử dụng trong bản mô tả này có thể được dùng dưới dạng hợp chất *per se* hoặc dưới dạng dược phẩm chứa hợp chất này với các thành phần hoạt tính khác trong hỗn hợp trị liệu hoặc với các chất mang hoặc tá dược thích hợp khác, cho bệnh nhân. Các kỹ thuật bào chế và dùng hợp chất có thể tìm thấy trong ấn phẩm: “Remington’s Pharmaceutical Sciences” (Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết, như, ví dụ, trộn, hòa tan, tạo hạt, bao đường, nghiền thành bột, nhũ tương hóa, bao nang, sấy, sấy đông khô, v.v..

Do vậy, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Chất mang bao gồm tá dược hoặc tá dược nhờ đó hợp chất hoạt tính có thể chuyển hoá một cách dễ dàng thành chế phẩm dược dụng. Chế phẩm thích hợp có thể tùy thuộc vào đường dùng được chọn. Kỹ thuật, chất mang và tá dược, và các phương

pháp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, trong ấn phẩm: “Remington’s Pharmaceutical Sciences,” như đã giải thích trên đây có thể được chọn một cách thích hợp.

Ví dụ, các hợp chất có công thức (1) của sáng chế có thể được bào chế ở dạng chế phẩm tiêm, chế phẩm dùng qua đường miệng điều chế, v.v., tùy thuộc vào mục đích dự tính.

Để làm chế phẩm tiêm, các hợp chất hoạt tính của sáng chế có thể được bào chế thành chế phẩm lỏng bằng cách sử dụng dung dịch đậm đặc, tốt hơn là dung dịch Hank, dung dịch Ringer, nước muối sinh lý, v.v. để dùng qua màng nhầy, chất trợ thấm thích hợp cho hàng rào được thấm được sử dụng cho chế phẩm này. Chất trợ thấm nói chung là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất hoạt tính của sáng chế có thể được bào chế một cách dễ dàng ở dạng liều để dùng qua đường miệng bằng cách kết hợp các hợp chất này với chất mang được dụng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Bằng cách sử dụng các chất mang này, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành viên nén, viên tròn, bột, cốm, viên bao đường, viên nang, thuốc lỏng, gel, xirô, bột nhào, hỗn dịch, v.v.. Viên nang, viên nén, viên tròn, bột và cốm là được ưu tiên, và viên nang và viên nén là đặc biệt được ưu tiên. Tốt hơn nữa, viên nén và viên tròn được điều chế dưới dạng viên nén được bao tan trong ruột. Ví dụ, dạng liều rắn để dùng qua đường miệng có thể thu được như sau.

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được trộn với một hoặc nhiều tá dược, và hỗn hợp này được nghiền thành bột, nếu thích hợp. Tá dược thích hợp được bổ sung vào, nếu cần, và viên nén hoặc lõi bao đường có thể thu được từ hỗn hợp hạt này. Để làm tá dược thích hợp, chất độn như lactoza, sucroza, mannitol hoặc sorbitol; xenluloza như tinh bột ngô, tinh bột lúa mỳ, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacan, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon (PVP); v.v.. có thể sử dụng. Nếu cần, chất gây rắn như polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, thạch aga, axit alginic hoặc các muối của nó như natri alginat, chất làm trơn như magie stearat và chất kết dính có thể được thêm vào ở dạng chất mang.

Chế phẩm dùng qua đường miệng có thể bao gồm viên nang mềm kín

được làm từ gelatin và nhựa như glycol hoặc sorbitol, và viên nang gelatin cứng được làm từ gelatin. Viên nang gelatin cứng có thể chứa hợp chất hoạt tính dưới dạng hỗn hợp với chất độn như lactoza, chất kết dính như tinh bột, và/hoặc chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat. Trong viên nang mềm, hợp chất hoạt tính có thể được hòa tan hoặc phân tán trong môi trường thích hợp như axit béo, parafin lỏng hoặc polyetyleneglycol lỏng. Hơn thế nữa, chất ổn định cũng có thể được sử dụng. Tất cả các chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể chứa lượng thích hợp của hợp chất hoạt tính để dùng.

Hợp chất hoạt tính cũng có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm tiêm, như, ví dụ, chế phẩm tiêm dạng liều hoặc chế phẩm tiêm dạng liên tục, để dùng ngoài đường tiêu hoá. Chế phẩm tiêm có thể được cung cấp ở dạng ống thuốc tiêm có dạng bảo quản hoặc dạng liều đơn vị được chứa trong đồ chứa đa liều. Chế phẩm này có thể có dạng hỗn dịch trong dầu hoặc chất dẫn lỏng, dung dịch hoặc hỗn dịch và có thể chứa các thành phần của chế phẩm chất tạo hỗn dịch, chất ổn định và/hoặc chất phân tán.

Hơn thế nữa, hoạt chất có thể ở dạng bột khô được hoàn nguyên bằng cách hòa tan trong chất dẫn thuốc thích hợp như nước không chứa pyrogen tiệt trùng trước khi sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế thành chế phẩm để dùng trong trực tràng, như thuốc đạn hoặc thuốc thụt giữ, sử dụng các chất nền làm thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc glyxerit.

Dược phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất với lượng hữu hiệu để đạt được mục đích dự tính. Cụ thể hơn, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có nghĩa là lượng hợp chất hoạt tính hữu hiệu để kéo dài sự sống của vật chủ cần điều trị hoặc để phòng ngừa, làm giảm hoặc làm dịu triệu chứng của bệnh. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định lượng hữu hiệu về mặt trị liệu, đặc biệt khi xem xét bản mô tả này.

Khi hợp chất là được bào chế ở dạng liều đơn vị, tốt hơn nếu các hợp chất hoạt tính có công thức (1) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000mg trong một liều đơn vị. Liều lượng của các hợp chất có công thức (1) tùy thuộc vào việc kê đơn của bác sĩ, có tính đến các yếu tố như thể trọng hoặc tuổi bệnh nhân,

bản chất cụ thể của bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh, v.v.. Tuy nhiên, liều lượng cần để điều trị người lớn thường nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg trong một ngày, tùy thuộc vào cường độ và tần số dùng. Khi được dùng cho người lớn qua đường dùng trong cơ hoặc qua tĩnh mạch, tổng liều lượng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg trong một ngày sẽ là đủ khi được dùng riêng rẽ trong liều đơn, nhưng đối với một số bệnh nhân có thể sử dụng liều hàng ngày cao hơn.

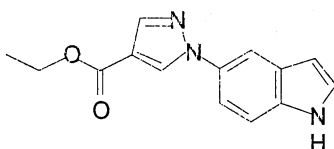
Sáng chế còn mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến xanthin oxidaza ở người, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của các hợp chất có công thức (1), hoặc các muối được dùng của nó. “Bệnh liên quan đến xanthin oxidaza ở người” có nghĩa là bệnh có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách ức chế xanthin oxidaza ở người, và chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tăng axit uric trong máu, bệnh gút, bệnh suy tim, bệnh tim mạch, bệnh tăng huyết áp, bệnh tiểu đường, biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh thận, bệnh viêm và bệnh khớp, bệnh viêm loét đại tràng, v.v.. Ví dụ về các biến chứng này là bệnh tiểu đường, bệnh tăng lipit huyết, vữa xơ động mạch, bệnh béo phì, bệnh tăng huyết áp, thoái hóa võng mạc, suy thận, v.v..

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “điều trị” có nghĩa là làm gián đoạn hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh khi dùng cho vật chủ có xuất hiện khởi phát triệu chứng bệnh, và “phòng ngừa” có nghĩa là làm gián đoạn hoặc trì hoãn dấu hiệu khởi phát bệnh khi dùng cho vật chủ không có biểu hiện, nhưng là có nguy cơ, khởi phát triệu chứng bệnh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, trong bản mô tả này, sáng chế sẽ được được giải thích một cách cụ thể hơn bằng các quy trình điều chế, ví dụ và thử nghiệm. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các quy trình điều chế, ví dụ và thử nghiệm này.

Quy trình điều chế 1: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1H-pyrazol-4-carboxylic (1,00g, 7,14mmol) và axit 1H-indol-5-ylboric (1,15g, 7,14mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (70mL). Đồng (II) axetat (0,972g, 5,35mmol) và pyridin (1,2mL, 14,8mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,40g, 5,47mmol, hiệu suất: 77%).

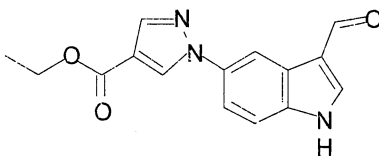
NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,39(1H, s), 8,30(1H, br), 8,11(1H, s), 7,92(1H, d), 7,54(1H, dd), 7,47(1H, d), 7,31(1H, t), 6,64-6,62(1H, m), 4,35(2H, q), 1,39(1H, t).

Phổ khối (EI): 256($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 2: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra theo các quy trình (1), (2) và (3) sau.

(1) Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-formyl-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic

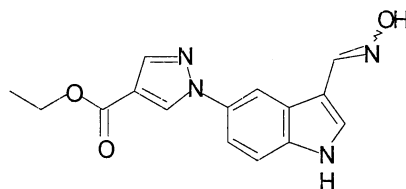


Oxalyl clorua (0,56mL, 6,6mmol) được bổ sung vào điclorometan khan (50mL), N,N-dimetylformamit (0,51mL, 6,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C . Bổ sung hỗn hợp của 1-(1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic etyl este của axit (1,40g, 5,47mmol) thu được trong quy trình điều chế 1 và điclorometan (50mL) vào dung dịch phản ứng này. Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời

gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và dung môi được loại bỏ. Tetrahydrofuran (100mL) và dung dịch nước amoni axetat 20% (100mL) được thêm vào, sau đó hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 30 phút trong khi khuấy trong điều kiện hồi lưu. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được làm lạnh. Ethyl axetat được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng trong nước natri hydro cacbonat dung dịch. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (EI): 284($M^+ + 1$).

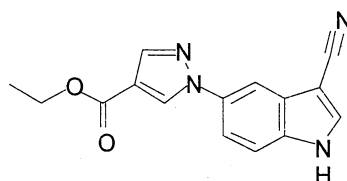
(2) Quy trình tổng hợp 1-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1H-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic ethyl este của axit



1-(3-formyl-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic ethyl este của axit thu được trong quy trình (1) được hoà tan trong pyridin (150mL), và hydroxyamoniclorua (499mg, 7,18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 5 giờ trong khi khuấy trong điều kiện hồi lưu. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được lọc qua silicagel bằng cách sử dụng axeton làm dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (EI): 299($M^+ + 1$).

(3) Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic



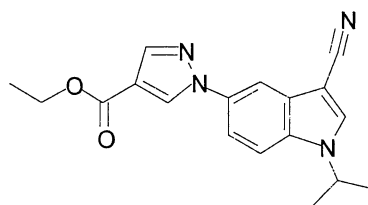
Ethyl este của axit 1-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1H-indol-5-yl]pyrazol-

4-carboxylic thu được trong quy trình (2) được hoà tan trong tetrahydrofuran khan (94mL), di(imidazol-1-yl)metanthion (90%, 2,79g, 14,1mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chất rắn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,32g, 4,71mmol, hiệu suất: 86%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 12,40(1H, br), 9,20(1H, s), 8,37(1H, s), 8,21(1H, d), 8,14(1H, s), 7,89(1H, dd), 7,68(1H, d), 4,29(2H, q), 1,32(3H, t).

Phổ khối (EI): 281($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 3: Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic

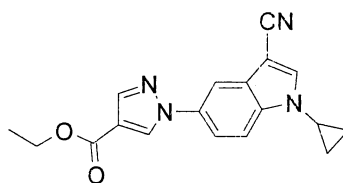


Ethyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (13,84g, 49,38mmol) thu được trong quy trình điều chế 2 được hoà tan trong axetonitril (200mL). Xesi cacbonat (32,17g, 98,74mmol) và 2-iodopropan (19,7mL, 198mmol) được thêm vào, sau đó hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 5 giờ trong khi khuấy trong điều kiện hồi lưu. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chất rắn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13,87g, 43,03mmol, hiệu suất: 87%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,48(1H, s), 8,16(1H, s), 8,06(1H, d), 7,82(1H, s), 7,78(1H, dd), 7,57(1H, d), 4,80-4,73(1H, m), 4,38(2H, q), 1,64(6H, d), 1,42(3H, t).

Phổ khối (EI): 323($M^+ + 1$).

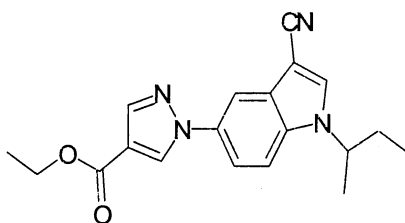
Quy trình điều chế 4: Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 1-[3-xyano-1-xypropyl-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (200mg, 0,71mmol) thu được trong quy trình điều chế 2, axit xyclopropyl boric (129mg, 1,42mmol), đồng (II) axetat (136mg, 0,71mmol), kali hexametyldisilazit (150mg, 0,71mmol) và N,N-đimetyl-4-aminopyridin (275g, 2,13mmol) được hoà tan trong toluen (50mL) và khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ 95°C. Etyl axetat (50mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat, lọc, và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, hiệu suất: 52%).

Phổ khối (EI): 321 ($M^+ + 1$).

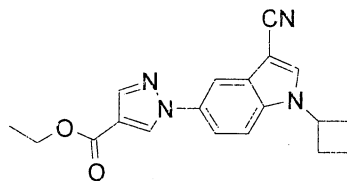
Quy trình điều chế 5: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-xyano-1-sec-butyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (100mg, 0,36mmol) thu được trong quy trình điều chế 2 được hoà tan trong N,N-đimetylformamit, và natri hydrua (21mg, 0,54mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút, 2-iodobutan (78mg, 0,43mmol) được bổ sung vào, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Etyl axetat (50mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (102mg, hiệu suất: 85%).

Phổ khối (EI): 337($M^+ + 1$).

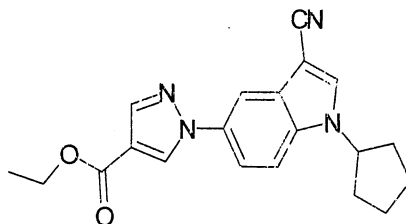
Quy trình điều chế 6: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[3-xyano-1-xyclobutyl-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (100mg, 0,36mmol) thu được trong quy trình điều chế 2, natri hyđrua (17mg, 0,72mmol) và bromoxyclobutan (0,34mL, 3,6mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất: 19%).

Phổ khối (EI): 335 ($M^+ + 1$).

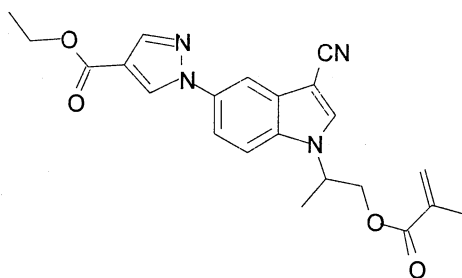
Quy trình điều chế 7: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-xyano-1-xyclopentyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (100mg, 0,36mmol) thu được trong quy trình điều chế 2, natri hyđrua (21mg, 0,54mmol) và bromoxyclopentan (60mg, 0,43mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (91mg, hiệu suất: 74%).

Phổ khối (EI): 349($M + 1$).

Quy trình điều chế 8: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-{3-xyano-1-[1-(methacryloxy)propan-2-yl]-indol-5-yl}-pyrazol-4-carboxylic

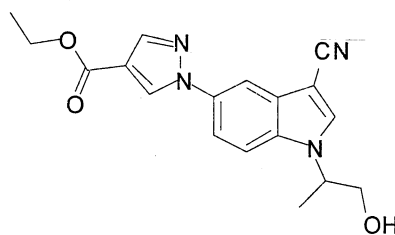


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic (300mg, 0,17mmol) thu được trong quy trình điều chế 2, 2-metylsulfonyloxypropyl 2-metylprop-2-enoat (600mg, 2,6mmol) và natri hydrua (70mg, 0,25mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, 0,49mmol, hiệu suất: 46%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (hỗn hợp với tỷ lệ 1:1) δ 8,45(2H, s), 8,13(2H, s), 8,04(2H, m), 7,80(1H, s), 7,76(2H, m), 7,66(1H, s), 7,57(2H, m), 6,17(1H, s), 6,13(1H, m), 6,04(1H, s), 5,93(1H, s), 5,63-5,53(4H, m), 5,34(1H, m), 5,02(1H, m), 4,37(4H, q), 1,88(3H, s), 1,82(3H, s), 1,71(3H), 1,46(3H, d), 1,39(6H, t).

Phổ khối (EI): 407 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 9: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[3-xyano-1-(1-hydroxypropan-2-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic



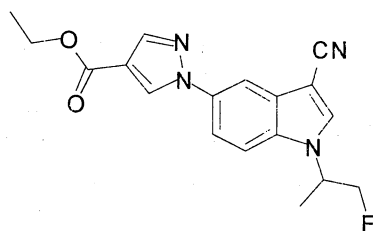
Bổ sung tetrahydrofuran (8mL), metanol (8mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1N (8mL) vào etyl este của axit 1-{3-xyano-1-[1-(methacryloxy)propan-2-yl]-indol-5-yl}-pyrazol-4-carboxylic (200mg, 0,49mmol) thu được trong quy trình điều chế 8, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dung dịch nước axit clohydric 1N (10mL) được bổ sung vào. Chất rắn thu được được sấy khô để tạo ra axit 1-[3-xyano-1-(hydroxypropan-2-yl)-

1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic (87mg, 0,28mmol, hiệu suất: 57%). Hợp chất này được hoà tan trong N,N-đimetylformamit (5mL), kali cacbonat (46mg, 0,33mmol) và bromoetan (0,06mL, 0,84mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, 0,22mmol, hiệu suất: 79%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (hỗn hợp với tỷ lệ 1:1) δ 8,45(2H, s), 8,13(2H, s), 8,04(2H, m), 7,88(1H, s), 7,78(1H, s), 7,74(2H, m), 7,55(2H, m), 4,35(4H, q), 4,27(2H, m), 4,12(2H, m), 3,97(2H, m), 1,66(3H, d), 1,39(6H, t), 1,31(3H, d).

Phổ khối (EI): 339 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 10: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic

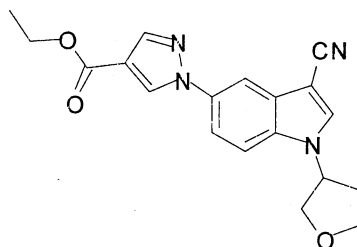


Bổ sung diclometan (4mL) và (đimetylamino)sulfur triflorua (0,04mL, 0,3mmol) theo thứ tự này vào etyl este của axit 1-[3-xyano-1-(1-hydroxypropan-2-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic (75mg, 0,22mmol) thu được trong quy trình điều chế 9. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, etyl axetat (20mL) được bổ sung vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (56mg, 0,16mmol, hiệu suất: 74%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (hỗn hợp với tỷ lệ 1:1) δ 8,45(2H, s), 8,12(2H, s), 8,04(1H, s), 8,03(1H, s), 7,85(1H, s), 7,75(2H, m), 7,73(1H, s), 7,51(2H, m), 5,01-4,62(4H, m), 4,35(4H, q), 4,46-4,26(2H, m), 1,70(3H, dd), 1,45(3H, d), 1,39(6H, t).

Phổ khối (EI): 341 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 11: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic

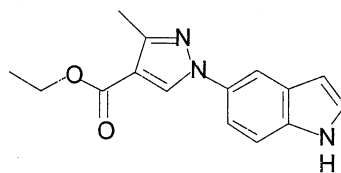


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic (150mg, 0,53mmol) thu được trong quy trình điều chế 2 và tetrahydrofuran-3-yl-metansulfonat (270mg, 1,59mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (150mg, 0,43mmol, hiệu suất: 80%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,45(1H, s), 8,13(1H, m), 8,04(1H, d), 7,85(1H, s), 7,78(1H, dd), 7,59(1H, d), 5,13(1H, m), 4,36(2H, q), 4,21(2H, m), 4,24-4,18(1H, m), 4,10-3,95(1H, m), 2,63(1H, m), 2,20(1H, m), 1,39(1H, t).

Phổ khối (EI): 351 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 12: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 3-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (1,43g, 9,27mmol) và axit 1H-indol-5-ylboric (1,50g, 9,29mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (93mL). Đồng (II) axetat (1,27g, 6,98mmol) và pyridin (1,50mL, 18,5mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này

(1,2433g, 4,62mmol, hiệu suất: 50%).

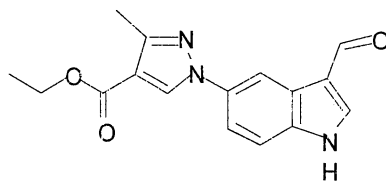
NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,35(1H, s), 8,30(1H, br), 7,91(1H, d), 7,53(1H, dd), 7,47(1H, d), 7,32(1H, t), 6,63(1H, s), 4,35(2H, q), 2,61(3H, s), 1,41(3H, t).

Phổ khối (EI): 270($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 13: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra theo các quy trình (1), (2) và (3) sau.

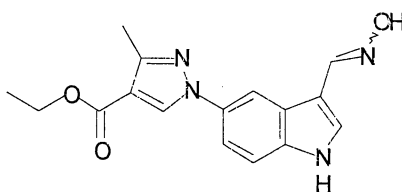
(1) Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-formyl-1H-indol-5-yl)-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic (540mg, 2,01mmol) thu được trong quy trình điều chế 12, oxalyl clorua (0,20mL, 2,36mmol), N,N-đimetylformamit (0,19mL, 2,45mmol) và điclorometan được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (1) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (EI): 298($\text{M}^+ + 1$).

(2) Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1H-indol-5-yl]-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic

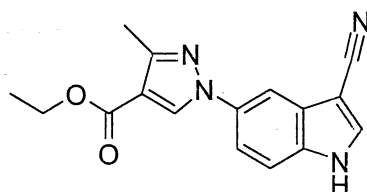


Etyl este của axit 1-(3-formyl-1H-indol-5-yl)-3-metyl-pyrazol-4-

carboxylic thu được trong quy trình (1), hydroxyamoni clorua (172mg, 2,47mmol) và pyridin được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (2) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (EI): 313(M^+ +1).

(3) Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-3-methyl-pyrazol-4-carboxylic

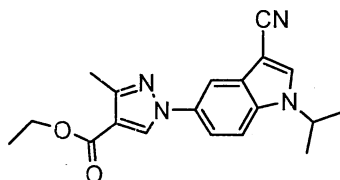


Etyl este của axit 1-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1H-indol-5-yl]-3-methyl-pyrazol-4-carboxylic thu được trong quy trình (2), di(imidazol-1-yl)metanthion (90%, 1,05g, 5,31mmol) và tetrahydrofuran khan được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (3) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (420,1mg, 1,43mmol, hiệu suất: 71%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 12,40(1H, br), 9,06(1H, s), 8,35(1H, s), 8,16(1H, d), 7,86(1H, dd), 7,65(1H, d), 4,27(2H, q), 2,47(3H, s), 1,32(3H, t).

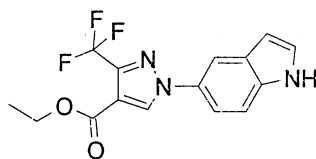
Phổ khối (EI): 295(M^+ +1).

Quy trình điều chế 14: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl]-3-methyl-pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-3-methyl-pyrazol-4-carboxylic (140mg, 0,48mmol) thu được trong quy trình điều chế 13, natri hydrua (17mg, 0,71mmol) và 2-iodopropan (0,10mL, 0,96mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (150mg, hiệu suất: 93%).

Quy trình điều chế 15: Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic

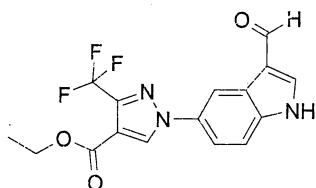


Axit 1H-indol-5-ylboric (1,000mg, 6,21mmol) và ethyl este của axit 3-triflometyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (646mg, 3,10mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (723mg, hiệu suất: 72%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8,46(1H, s), 7,93(1H, s), 7,53(1H, d), 7,51(1H, d), 7,33(1H, d), 6,64(1H, d), 4,36(2H, q), 1,37(3H, t).

Phổ khối (EI): 324 ($\text{M}^+ + 1$).

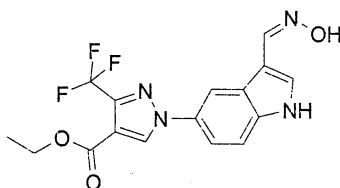
Quy trình điều chế 16: Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 1-(3-formyl-1H-indol-5-yl)-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic



Ethyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic (720mg, 2,23mmol) thu được trong quy trình điều chế 15 được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (1) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (750mg, hiệu suất: 96%).

Phổ khối (EI): 352 ($\text{M}^+ + 1$).

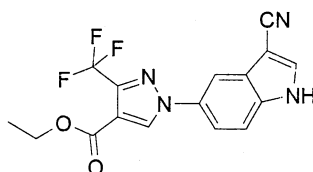
Quy trình điều chế 17: Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 1-{3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1H-indol-5-yl}-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-formyl-1H-indol-5-yl)-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic (750mg, 2,13mmol) thu được trong quy trình điều chế 16 được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (2) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (680mg, hiệu suất: 87%).

Phổ khối (EI): 367 ($M^+ + 1$).

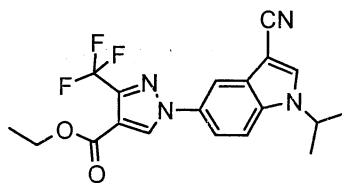
Quy trình điều chế 18: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic



1-{3-[(E,Z)-hydroxyiminomethyl]-1H-indol-5-yl}-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic etyl este của axit (680mg, 1,86mmol) thu được trong quy trình điều chế 17 được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (3) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (562mg, hiệu suất: 87%).

Phổ khối (EI): 349 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 19: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl]-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic

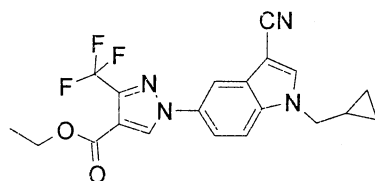


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic (130mg, 0,37mmol) thu được trong quy trình điều chế 18, natri hydrua (13mg, 0,56mmol) và 2-iodopropan (0,07mL, 0,74mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, hiệu suất: 90%).

Phổ khối (EI): 391 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 20: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[3-xyano-1-

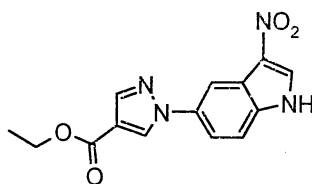
(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic (110mg, 0,32mmol) thu được trong quy trình điều chế 18, natri hydrua (11mg, 0,47mmol) và bromometylxcyclopropan (0,06mL, 0,64mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (110mg, hiệu suất: 85%).

Phổ khối (EI): 403 ($M^+ + 1$).

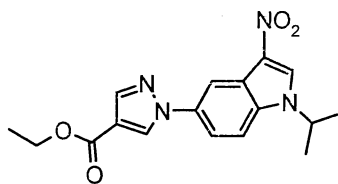
Quy trình điều chế 21: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-nitro-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (293,6mg, 1,15mmol) thu được trong quy trình điều chế 1 được hoà tan trong axetonitril (2,3mL). Bạc nitrat (214,9mg, 1,27mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C, và benzoyl clorua được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào trong môi trường khí nitơ. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được làm lạnh, etyl axetat được bổ sung vào, sau đó hỗn hợp này được rửa bằng trong nước natri hydro cacbonat dung dịch. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (119,1mg, 0,397mmol, hiệu suất: 34%).

Phổ khối (EI): 301($M^+ + 1$).

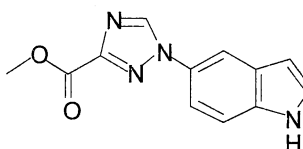
Quy trình điều chế 22: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(1-isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-nitro-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (119,1mg, 0,397mmol) thu được trong quy trình điều chế 21 được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (4,0mL). Natri hydrua (55%, 26,0mg, 0,60mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. 2-Iodopropan (19,7mL, 198mmol) được bổ sung vào, và khuấy trong thời gian 15 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất, etyl axetat được bổ sung vào phân căn, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (60,8mg, 0,178mmol, hiệu suất: 45%).

Phổ khối (EI): 343(M^+ +1).

Quy trình điều chế 23: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic



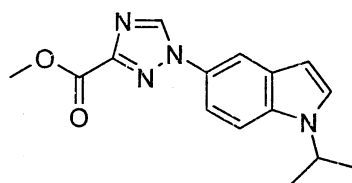
Metyl este của axit 1H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (1,12g, 8,79mmol), axit 1H-indol-5-ylboric (1,42g, 8,79mmol), N,N-dimetylformamit (90mL), đồng (II) axetat (1,20g, 6,60mmol) và pyridin (1,40mL, 17,3mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (519,7mg, 2,15mmol, hiệu suất: 24%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,52(1H, s), 8,33(1H, br), 7,88(1H, s), 7,47-7,42(2H, m), 7,28(1H, t), 6,58(1H, t), 3,98(3H, s).

Phổ khối (EI): 243(M^+ +1).

Quy trình điều chế 24: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 1-(1-isopropylindol-

5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic



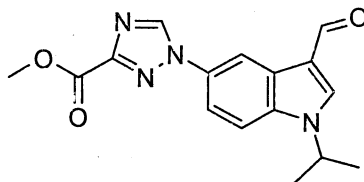
Metyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic (139,5mg, 0,58mmol) thu được trong quy trình điều chế 23, natri hydroxua (55%, 38mg, 0,87mmol), 2-iodopropan (0,09mL, 0,90mmol) và N,N-đimetylformamit (5,8mL) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (83,4mg, 0,29mmol, hiệu suất: 51%).

Phổ khối (EI): 285(M^+ +1).

Quy trình điều chế 25: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra theo các quy trình (1), (2), (3) sau.

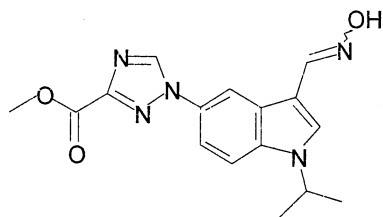
(1) Quy trình tổng hợp metyl este của axit 1-(3-formyl-1-isopropyl-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic



Metyl este của axit 1-(1-Isopropylindol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic (83,4mg, 0,29mmol) thu được trong quy trình điều chế 24, oxalyl clorua (0,03mL, 0,35mmol), N,N-đimetylformamit (0,03mL, 0,39mmol) và điclorometan được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (1) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (EI): 313(M^+ +1).

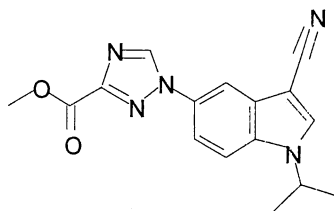
(2) Quy trình tổng hợp metyl este của axit 1-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1-isopropyl-indol-5-yl]-1,2,4-triazol-3-carboxylic



Metyl este của axit 1-(3-formyl-1-isopropyl-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic thu được trong quy trình (1), hydroxyamoni clorua (24mg, 0,35mmol) và pyridin được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (2) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (EI): 328(M^+ +1).

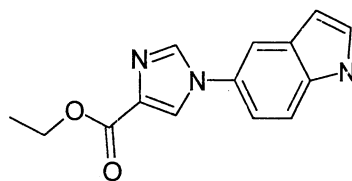
(3) Quy trình tổng hợp metyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic



Metyl este của axit 1-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1-isopropyl-indol-5-yl]-1,2,4-triazol-3-carboxylic thu được trong quy trình (2), di(imidazol-1-yl)metanthion (90%, 148mg, 0,75mmol) và tetrahydrofuran khan được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (3) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (EI): 310(M^+ +1).

Quy trình điều chế 26: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)-imidazol-4-carboxylic



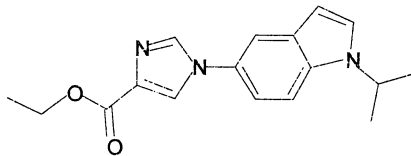
Hỗn hợp của etylxyanoaxetat (1,0g, 7,75mmol) và t-butoxy bis(dimethylamino)metan (2,7g, 15,5mmol) được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ

trong phòng. Sau khi chưng cất dưới áp suất giảm, 5-aminoindol (1,3g, 7,75mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được hoà tan trong n-butanol, và được hồi lưu trong thời gian 15h. Dung dịch phản ứng được làm lạnh, etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp này, và được rửa bằng trong nước dung dịch natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng etyl axetat và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,33g, hiệu suất 17%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,52(1H, s), 8,00(1H, s), 7,88(1H, s), 7,70(1H, d), 7,55(1H, d), 7,40(1H, d), 7,26(1H, d), 6,67(1H, s), 4,48(2H, q), 1,46(3H, t).

Phổ khối (EI): 256(M+1).

Quy trình điều chế 27: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(1-isopropylindol-5-yl)-imidazol-4-carboxylic

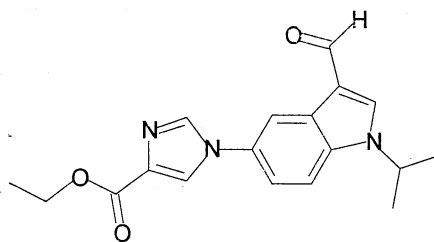


Etyl este của axit 1-(1H-indol-5-yl)-imidazol-4-carboxylic (0,33g, 1,29mmol) thu được trong quy trình điều chế 26, xesi cacbonat (0,63g, 1,94mmol) và 2-iodopropan (0,26g, 1,55mmol) được hoà tan trong axetonitril (30mL) và được hồi lưu trong thời gian 5h. Etyl axetat (50mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng trong nước dung dịch natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (90mg, hiệu suất: 24%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,00(1H, s), 7,87(1H, s), 7,67(1H, s), 7,51(1H, d), 7,40(1H, d), 7,26(1H, d), 6,63(1H, s), 4,78(1H, m), 4,48(2H, q), 1,62(6H, d), 1,46(3H, t).

Phổ khối (EI): 298(M+1).

Quy trình điều chế 28: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-formyl-1-isopropyl-indol-5-yl)imidazol-4-carboxylic

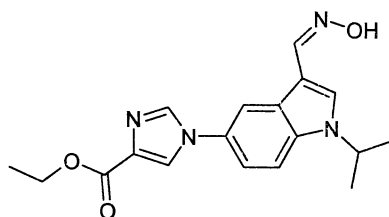


Bổ sung oxalyl clorua (0,03mL, 0,36mmol) vào điclorometan khan (30mL). N,N-đimetylformamit (0,03mL, 0,36mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung etyl este của axit 1-(1-isopropylindol-5-yl)-imidazol-4-carboxylic (0,09g, 0,3mmol) thu được trong quy trình điều chế 27 vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ, tetrahydrofuran (30mL) và dung dịch nước amoni axetat 20% (30mL) được thêm vào phần cặn, và hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 30 phút trong khi khuấy trong điều kiện hồi lưu. Dung dịch phản ứng được làm lạnh, etyl axetat được bổ sung vào, và được rửa bằng trong nước dung dịch natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng etyl axetat và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,09g, hiệu suất: 92%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,08(1H, s), 8,45(1H, s), 8,06(1H, s), 8,00(1H, s), 7,96(1H, d), 7,59(1H, d), 7,42(1H, d), 4,80(1H, m), 4,48(2H, q), 1,66(6H, d), 1,46(3H, t).

Phổ khối (EI): 326(M+1).

Quy trình điều chế 29: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1-isopropyl-indol-5-yl]imidazol-4-carboxylic

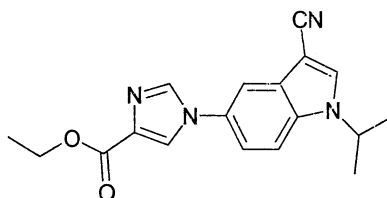


Etyl este của axit 1-(3-formyl-1-isopropyl-indol-5-yl)imidazol-4-carboxylic (0,09g, 0,27mmol) thu được trong quy trình điều chế 28 được hoà tan

trong pyridin (30mL). Sau khi hydroxyamoni clorua (23mg, 0,33mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 5 giờ trong khi khuấy trong điều kiện hồi lưu. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung môi được cô dưới áp suất giảm, etyl axetat được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,08g, hiệu suất: 98%).

Phổ khối (EI): 341(M+1).

Quy trình điều chế 30: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)imidazol-4-carboxylic

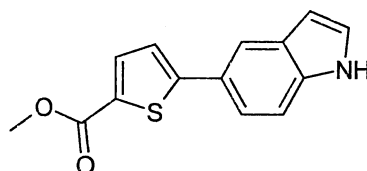


Etyl este của axit 1-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1-isopropyl-indol-5-yl]imidazol-4-carboxylic (0,08g, 0,27mmol) thu được trong quy trình điều chế 29 được hoà tan trong tetrahydrofuran khan (30mL). Di(imidazol-1-yl)metanthion (0,12g, 0,67mmol) được bổ sung vào, và khuấy trong thời gian 13 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, etyl axetat được bổ sung vào, và được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 0,5N. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (86mg, hiệu suất: 78%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,04(2H, d), 7,88(1H, s), 7,82(1H, s), 7,63(1H, d), 7,42(1H, d), 4,80(1H, m), 4,43(2H, q), 1,63(6H, d), 1,28(3H, t).

Phổ khối (EI): 323(M+1).

Quy trình điều chế 31: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 5-(1H-indol-5-yl)-thiophen-2-carboxylic

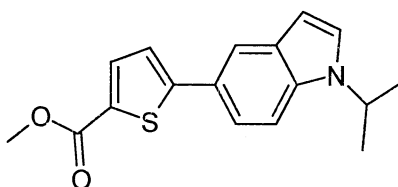


Metyl este của axit 5-bromothiophen-2-carboxylic (0,5g, 2,26mmol), 1H-indol-5-ylboric axit (0,36g, 2,26mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,13g, 0,11mmol) và natri cacbonat (0,48g, 4,52mmol) được hoà tan trong đioxan (30mL) và được hồi lưu trong thời gian 5h. Etyl axetat (30mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,36g, hiệu suất 62%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,29(1H, s), 7,98(1H, s), 7,81(1H, s), 7,54(1H, d), 7,47(1H, d), 7,31(2H, s), 6,65(1H, s), 3,95(3H, s).

Phổ khối (EI): 257(M+1).

Quy trình điều chế 32: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 5-(1-isopropylindol-5-yl)-thiophen-2-carboxylic

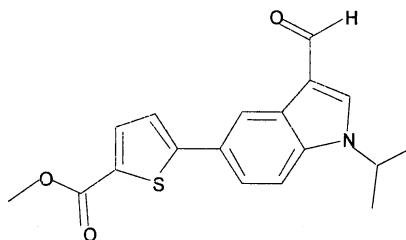


Metyl este của axit 5-(1H-indol-5-yl)-thiophen-2-carboxylic (0,26g, 1,01mmol) thu được trong quy trình điều chế 31, xesi cacbonat (0,32g, 2,02mmol) và 2-iodopropan (0,25g, 0,59mmol) được hoà tan trong axetonitril (30mL) và được hồi lưu trong thời gian 5h. Etyl axetat (50mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,3g, hiệu suất: 99%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7,96(1H, s), 7,81(1H, s), 7,54(1H, d), 7,42(1H, d), 7,30(2H, s), 6,60(1H, s), 3,94(3H, s).

Phổ khối (EI): 300(M+1).

Quy trình điều chế 33: Quy trình tổng hợp methyl este của axit 5-(3-formyl-1-isopropyl-indol-5-yl)-thiophen-2-carboxylic

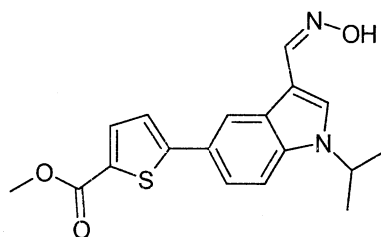


Bổ sung oxalyl clorua (0,1mL, 1,2mmol) vào điclorometan khan (30mL). N,N-đimetylformamit (0,1mL, 1,2mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung methyl este của axit 5-(1-isopropyl-indol-5-yl)thiophen-2-carboxylic (0,3g, 1,0mmol) thu được trong quy trình điều chế 32 vào dung dịch phản ứng này, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ, tetrahydrofuran (30mL) và dung dịch nước amoni axetat 20% (30mL) được thêm vào phần cặn, và hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 30 phút trong khi khuấy trong điều kiện hồi lưu. Dung dịch phản ứng được làm lạnh, etyl axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng nước dung dịch natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng etyl axetat và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,32g, hiệu suất: 99%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,08(1H, s), 8,67(1H, s), 7,92(1H, s), 7,84(1H, d), 7,67(1H, d), 7,50(1H, d), 7,42(1H, d), 4,77(1H, m), 3,96(3H, s), 1,68(6H, d).

Phổ khối (EI): 328(M+1).

Quy trình điều chế 34: Quy trình tổng hợp methyl este của axit 5-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1-isopropyl-indol-5-yl]-thiophen-2-carboxylic

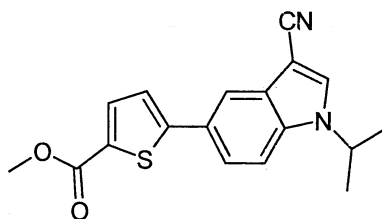


Methyl este của axit 5-(3-formyl-1-isopropyl-indol-5-yl)-thiophen-2-

carboxylic (0,32g, 0,97mmol) thu được trong quy trình điều chế 33 được hoà tan trong pyridin (30mL), hydroxyamoni clorua (81mg, 1,17mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 5 giờ trong khi khuấy trong điều kiện hồi lưu. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung môi được cô dưới áp suất giảm, ethyl axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng ethyl axetat và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,29g, hiệu suất: 89%).

Phổ khối (EI): 343(M+1).

Quy trình điều chế 35: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 5-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-thiophen-2-carboxylic

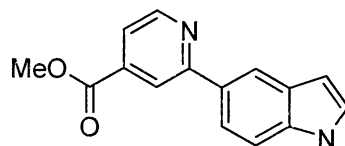


Metyl este của axit 5-[3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1-isopropyl-indol-5-yl]-thiophen-2-carboxylic (0,29g, 0,85mmol) thu được trong quy trình điều chế 34 được hoà tan trong tetrahydrofuran khan (30mL). 2-clo-1-metylpyridini iotua (0,25g, 1,02mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. vào dung dịch phản ứng này được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào triethylamin (0,47mL, 3,4mmol) trong 15 phút, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và ethyl axetat được bổ sung vào. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 0,5N. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng ethyl axetat và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,183g, hiệu suất 67%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,21(1H, s), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d), 7,71(2H, d), 7,49(1H, d), 4,91(1H, m), 3,93(3H, s), 1,61(6H, d).

Phổ khối (EI): 325(M+1).

Quy trình điều chế 36: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 2-(1H-indol-5-yl)isonicotinic

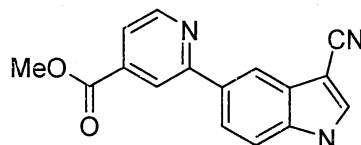


Metyl este của axit 2-cloisonicotinic (1,22g, 7,11mmol), axit 1H-indol-5-boric (1,15g, 7,13mmol), dung dịch nước natri cacbonat 2M (10mL, 20mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,41g, 0,35mmol) được hoà tan trong toluen (140mL), và khuấy trong thời gian 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi phản ứng này kết thúc, etyl axetat (200mL) được bổ sung vào, và được rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (440mg, 1,74mmol, hiệu suất: 25%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,82(1H, dd), 8,36(2H, s), 8,24(1H, br), 7,95(1H, dd), 7,71(1H, dd), 7,51(1H, d), 7,27(1H, m), 6,66(1H, m), 4,00(3H, s).

Phổ khối (EI): 253 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 37: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 2-(3-xyano-1H-indol-5-yl)isonicotinic



Bổ sung oxalyl clorua (0,23mL, 2,71mmol) vào diclometan khan (35mL). N,N-dimetylformamit (0,27mL, 3,48mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C . Bổ sung metyl este của axit 2-(1H-indol-5-yl)isonicotinic (0,44g, 1,74mmol) thu được trong quy trình điều chế 36 vào dung dịch phản ứng này, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ, tetrahydrofuran (40mL) và dung dịch nước amoni axetat 20% (30mL) được thêm vào, và hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 30 phút trong khi khuấy trong điều kiện hồi

lưu. Dung dịch phản ứng được làm lạnh, ethyl axetat được bổ sung vào, và được rửa bằng nước dung dịch natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng ethyl axetat và sấy khô để tạo ra metyl este của axit 2-(3-formyl-1H-indol-5-yl)isonicotinic.

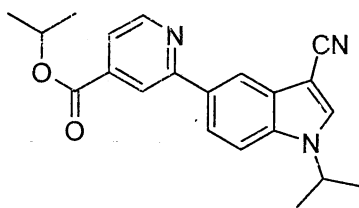
Metyl este của axit 2-(3-formyl-1H-indol-5-yl)isonicotinic thu được trên đây được hoà tan trong pyridin (16mL), hydroxyamoni clorua (134mg, 1,93mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được đun nóng trong thời gian 2 giờ trong khi khuấy trong điều kiện hồi lưu. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung môi được cô dưới áp suất giảm, ethyl axetat được bổ sung vào phần cặn, sau đó hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng ethyl axetat và sấy khô để tạo ra metyl este của axit 2-{3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1H-indol-5-yl}isonicotinic.

Metyl este của axit 2-{3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1H-indol-5-yl}isonicotinic thu được trên đây và đi(imidazol-1-yl)metanthion (0,8g, 4,48mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (30mL) và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, ethyl axetat được bổ sung vào phản ứng dung dịch, sau đó hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,36g, 1,30mmol, hiệu suất: 76%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,98(1H, br), 8,90(1H, d), 8,50(1H, s), 8,42(1H, s), 8,17(1H, dd), 7,83(2H, m), 7,62(1H, d), 4,07(3H, s).

Phổ khối (EI): 278 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 38: Quy trình tổng hợp isopropyl este của axit 2-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)isonicotinic

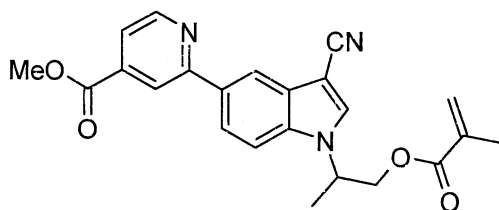


Metyl este của axit 2-(3-xyano-1H-indol-5-yl)isonicotinic (13mg, 0,047mmol) thu được trong quy trình điều chế 37 được hoà tan trong N,N-đimetylformamit (0,5mL). Natri hydrua (3mg, 0,068mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. 2-Iodopropan (0,02mL, 0,23mmol) được bổ sung vào, và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm, etyl axetat (50mL) được bổ sung vào, và được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, 0,037mmol, hiệu suất: 80%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,84(1H, d), 8,43(1H, d), 8,34(1H, m), 8,11(1H, dd), 7,79(1H, dd), 7,77(1H, s), 7,56(1H, d), 5,34(1H, m), 4,75(1H, m), 1,58(6H, d), 1,44(6H, d).

Phổ khối (EI): 348 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 39: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 2-{3-xyano-1-[1-(methacryoxy)propan-2-yl]-indol-5-yl}isonicotinic



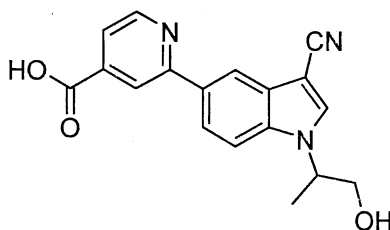
Metyl este của axit 2-(3-xyano-1H-indol-5-yl)isonicotinic (250mg, 0,90mmol) thu được trong quy trình điều chế 37, 2-metylsulfonyloxypropyl 2-metylprop-2-enoat (500mg, 2,25mmol) và natri hydrua (78mg, 1,8mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (140mg, 0,34mmol, hiệu suất: 40%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (hỗn hợp với tỷ lệ 1:1) δ 8,86(2H, m), 8,44(2H,

m), 8,38(2H, m), 8,14(2H, m), 7,78(2H, m), 7,77(1H, s), 7,64(1H, s), 7,58(1H, s), 7,56(1H, s), 6,05(1H, s), 5,93(1H, s), 5,59(1H, m), 5,52(1H, m), 5,35(1H, m), 4,97(1H, m), 4,45(1H, s), 4,43(1H, s), 4,38(1H, d), 4,35(1H, d), 4,03(6H, s), 1,88(3H, m), 1,82(3H, m), 1,70(2H, d), 1,34(2H, d).

Phổ khối (EI): 404 ($M^+ + 1$).

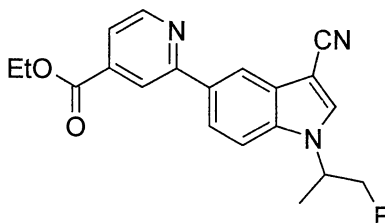
Quy trình điều chế 40: Quy trình tổng hợp axit 2-[3-xyano-1-(hydroxypropan-2-yl)-indol-5-yl]isonicotinic



Bổ sung tetrahydrofuran (5,0mL), nước (5,0mL) và metanol (5,0mL) vào metyl este của axit 2-{3-xyano-1-[1-(methacryloxy)propan-2-yl]-indol-5-yl}isonicotinic (140mg, 0,34mmol) thu được trong quy trình điều chế 39 và hỗn hợp này được hòa tan. Natri hydroxit (280mg, 6,8mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào để tạo ra chất rắn, sau đó hỗn hợp này lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (96mg, 0,29mmol, hiệu suất: 86%).

Phổ khối (EI): 322 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 41: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 2-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]isonicotinic



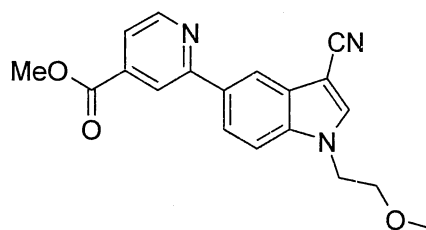
Axit 2-[3-xyano-1-(hydroxypropan-2-yl)-indol-5-yl]isonicotinic (96mg, 0,29mmol) thu được trong quy trình điều chế 40 được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (6mL), và kali cacbonat (62mg, 0,43mmol) và bromoetan

(0,07mL, 0,86mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Dung dịch này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Bão hoà amoni clorua dung dịch (5mL) được bổ sung vào và etyl axetat (20mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan và lọc. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra 2-[3-xyano-1-(hydroxypropan-2-yl-indol-5-yl)isonicotinic etyl este của axit (70mg, 0,20mmol, hiệu suất: 67%). điclorometan (4mL) được bổ sung vào hỗn hợp này, (đimethylamino)sulfur triflorua (0,04mL, 0,30mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, etyl axetat được bổ sung vào. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước natri clorua, làm khô trên magie sulfat khan và lọc. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (39mg, 0,11mmol, hiệu suất: 55%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (hỗn hợp với tỷ lệ 1:1) δ 8,84(2H, m), 8,43(2H, m), 8,36(2H, s), 8,14(1H, m), 8,12(1H, m), 7,79(2H, m), 7,71(1H, m), 7,49(1H, m), 5,09-4,28(6H, m), 4,47(4H, q), 1,70(3H, d), 1,46(6H, t), 1,38(3H, d).

Phổ khối (EI): 352 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 42: Quy trình tổng hợp methyl este của axit 2-[3-xyano-1-(2-metoxyletyl)-indol-5-yl]isonicotinic



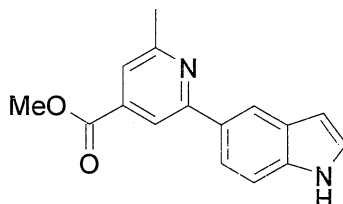
Methyl este của axit 2-(3-xyano-1H-indol-5-yl)isonicotinic (65mg, 0,023mmol) thu được trong quy trình điều chế 37 được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (44mg, 0,13mmol, hiệu suất: 57%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,85(1H, dd), 8,43(1H, m), 8,37(1H, m), 8,12(1H, dd), 7,78(1H, dd), 7,75(1H, s), 7,52(1H, d), 4,35(2H, t), 4,02(3H, s),

3,74(2H, t), 3,35(3H, s).

Phổ khối (EI): 336 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 43: Quy trình tổng hợp methyl este của axit 2-(1H-indol-5-yl)-6-methylisonicotinic

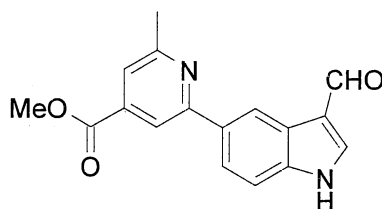


Methyl este của axit 2-clo-6-methylisonicotinic (1g, 5,38mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 36 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (420mg, 1,57mmol, hiệu suất: 29%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,35(1H, m), 8,22(1H, br), 7,94(1H, dd), 7,59(1H, m), 7,48(2H, m), 6,65(1H, m), 3,98(3H, s), 2,70(3H, s).

Phổ khối (EI): 267 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 44: Quy trình tổng hợp methyl este của axit 2-(3-formyl-1H-indol-5-yl)-6-methylisonicotinic

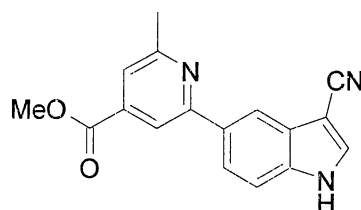


Methyl este của axit 2-(1H-indol-5-yl)-6-methylisonicotinic (420mg, 1,57mmol) thu được trong quy trình điều chế 43 được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (1) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (350mg, 1,18mmol, hiệu suất: 75%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,12(1H, s), 8,93(1H, s), 8,89(1H, br), 8,20(1H, d), 8,13(1H, dd), 7,89(1H, d), 7,65(1H, s), 7,53(1H, d), 4,00(3H, s), 2,71(3H, s).

Phổ khối (EI): 295 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 45: Quy trình tổng hợp metyl este của axit 2-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-6-metylisonicotinic

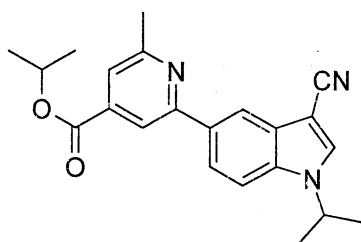


Metyl este của axit 2-(3-formyl-1H-indol-5-yl)-6-metylisonicotinic (350mg, 1,18mmol) thu được trong quy trình điều chế 44 được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (2) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra metyl este của axit 2-{3-[(E,Z)-hydroxyiminometyl]-1H-indol-5-yl}-6-metylisonicotinic. Hợp chất này được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình (3) của Quy trình điều chế 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (220mg, 0,76mmol, hiệu suất: 64%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,32(1H, s), 8,18(1H, s), 8,04(1H, s), 7,95(1H, d), 7,72(1H, s), 7,65(1H, d), 4,00(3H, s), 2,71(3H, s).

Phổ khối (EI): 292 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 46: Quy trình tổng hợp isopropyl este của axit 2-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-6-metylisonicotinic

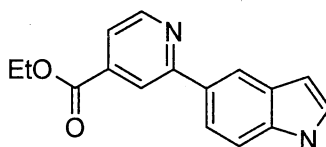


Metyl este của axit 2-(3-xyano-indol-5-yl)-6-metylisonicotinic (100mg, 0,34mmol) thu được trong quy trình điều chế 45 được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (80mg, 0,22mmol, hiệu suất: 64%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,44(1H, d), 8,12(1H, s), 8,08(1H, dd), 7,75(1H, s), 7,64(1H, s), 7,53(1H, d), 5,32(1H, m), 4,60(1H, m), 2,82(3H, s), 1,60(6H, d), 1,37(6H, d).

Phổ khối (EI): 362 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 47: Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 2-(1H-indol-5-yl)isonicotinic

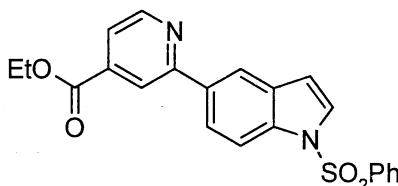


Ethyl este của axit 2-bromoisonicotinic (2g, 8,66mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,4g, 5,25mmol, hiệu suất: 60%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,81(1H, d), 8,35(3H, br), 7,94(1H, dd), 7,72(1H, dd), 7,49(1H, d), 7,25(1H, m), 6,65(1H, m), 4,45(2H, q), 1,44(3H, t).

Phổ khối (EI): 267 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 48: Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 2-[1-(phenylsulfonyl)-indol-5-yl]isonicotinic



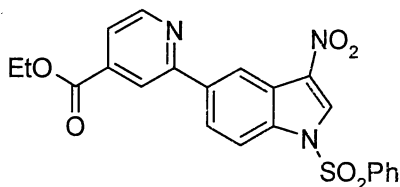
Ethyl este của axit 2-(1H-indol-5-yl)isonicotinic (1,4g, 5,25mmol) thu được trong quy trình điều chế 47 được hoà tan trong N,N-đimetylformamit (25mL) và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C . Natri hydrua (460mg, 10,5mmol) và phenylsulfonylclorua (0,8mL, 6,3mmol) được thêm vào và khuấy trong thời gian 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, ethyl axetat (100mL) được bổ sung vào, và được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua. Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, sấy khô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,2g, 2,95mmol, hiệu suất: 56%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,81(1H, dd), 8,29(1H, m), 8,22(1H, m), 8,11(1H, d), 8,02(1H, dd), 7,89(2H, m), 7,76(1H, dd), 7,61(1H, d), 7,54(1H, m),

7,44(2H, t), 6,76(1H, d), 4,45(2H, q), 1,44(3H, t).

Phổ khối (EI): 407 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 49: Quy trình tổng hợp ethyl este của axit 2-[3-nitro-1-(phenylsulfonyl)-indol-5-yl]isonicotinic

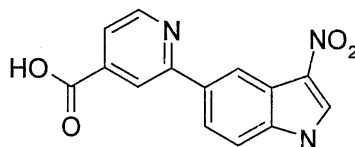


Ethyl este của axit 2-[1-(Phenylsulfonyl)-indol-5-yl]isonicotinic (300mg, 0,73mmol) thu được trong quy trình điều chế 48 được hoà tan trong anhydrit axetic (4mL) và axit nitric (90%, red fuming, 0,1mL, 2,2mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng và rót vào hỗn hợp nước đá (100mL). Ethyl axetat (100mL) được bổ sung vào lớp hữu cơ riêng rẽ sau đó hỗn hợp này được làm khô trên magie sulfat khan. Chất rắn thu được được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (330mg, 0,72mmol, hiệu suất: 99%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9,12(1H, d), 8,76(1H, d), 8,67(1H, s), 8,57(1H, d), 8,26(1H, d), 8,22(1H, dd), 8,11(1H, m), 8,05(2H, m), 7,71(1H, t), 7,60(2H, t), 4,55(2H, t), 1,49(3H, t).

Phổ khối (EI): 452 ($M^+ + 1$).

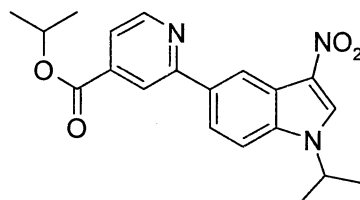
Quy trình điều chế 50: Quy trình tổng hợp axit 2-(3-nitro-1H-indol-5-yl)isonicotinic



Ethyl este của axit 2-[3-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]isonicotinic (330mg, 0,72mmol) thu được trong quy trình điều chế 49 được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 40 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, 0,7mmol, hiệu suất: 97%).

Phổ khối (EI): 284 ($M^+ + 1$).

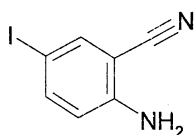
Quy trình điều chế 51: Quy trình tổng hợp isopropyl este của axit 2-(1-isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)isonicotinic



Axit 2-(3-nitro-1H-indol-5-yl)isonicotinic (200mg, 0,7mmol) thu được trong quy trình điều chế 50 được hoà tan trong axetonitril (5mL). Xesi cacbonat (450mg, 1,4mmol) và 2-iodopropan (0,7mL, 7mmol) được thêm vào, và khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 2 giờ ở 80°C. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, 0,54mmol, hiệu suất: 80%).

Phổ khối (EI): 368 ($M^+ + 1$)

Quy trình điều chế 52: Quy trình tổng hợp 2-amino-5-iodo-benzonitril

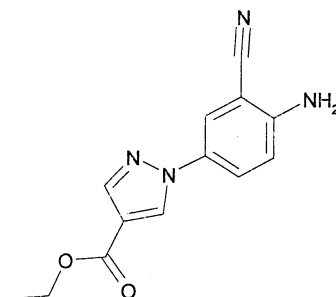


2-amino-benzonitril (10g, 0,085mol) và amoni iotua (13,5g, 0,094mol) được hoà tan trong axetic axit (200mL). Dung dịch nước hydro peroxit 30% (5,3mL, 0,094mL) được bổ sung từ từ vào ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 12h. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch phản ứng được lọc qua celite. Phần lọc được xử lý bằng dung dịch nước natri thiosulfat và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và lọc. Chất rắn thu được bằng cách sử dụng điclometan (10mL) và hexan (200mL) được lọc và sấy khô trong môi trường khí nitơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10g, hiệu suất 48%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7,64 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 6,35 (1H, d), 4,44 (2H, br s).

Phổ khối (EI): 245 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 53: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic

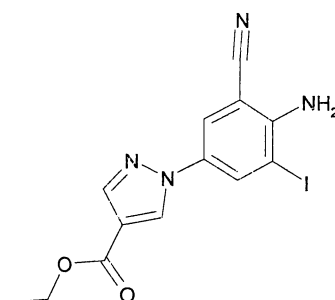


2-amino-5-iodo-benzonitril (5g, 20mmol) thu được trong quy trình điều chế 52 được hoà tan trong toluen (40mL). Ở nhiệt độ trong phòng, etyl este của axit 1H-pyrazol-4-carboxylic (2,3g, 16,7mmol), đồng iotua (0,323g, 1,7mmol), kali cacbonat (4,9g, 36mmol) và N,N-đimetyl-etan-1,2-điamin (0,37mL, 3,4mmol) được thêm vào và được hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Dung dịch này được lọc qua celite bằng cách sử dụng etyl axetat, và dung môi được chưng cất. Chất rắn này thu được bằng cách sử dụng điclorometan và metanol được lọc và sấy khô trong môi trường khí nitơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,95g, hiệu suất: 56%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,71-7,57 (2H, m), 6,84 (1H, d), 4,55 (2H, br s), 4,35-4,30 (2H, q), 1,37 (3H, t).

Phổ khối (EI): 257 ($M^+ + 1$).

Quy trình điều chế 54: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-iodo-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic



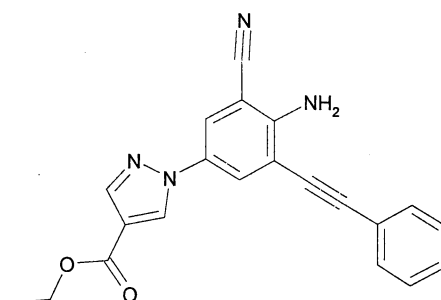
Etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-phenyl)-pyrazol-3-carboxylic (2,1g,

8,2mmol) thu được trong quy trình điều chế 53, iốtđin (3,1g, 12,3mmol) và bạc nitrat (2,55g, 8,2mmol) được thêm vào etanol (50mL) và được phản ứng với nhau trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng, dung dịch này được lọc qua celite bằng cách sử dụng etanol. Sau khi lọc, natri thiosulfat (20mL) được bổ sung vào, và etyl axetat (100mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra và làm khô trên magie sulfat khan. Tất cả dung môi được loại bỏ. Chất rắn thu được bằng cách sử dụng hexan và điclorometan, lọc và sấy khô trong môi trường khí nitơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,5g, hiệu suất: 49%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,29 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,78 (1H, d), 5,05 (2H, br s), 4,41-4,35 (2H, q), 1,42 (3H, t).

Phổ khối (EI): 383 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 55: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-phenylethynyl)-pyrazol-4-carboxylic

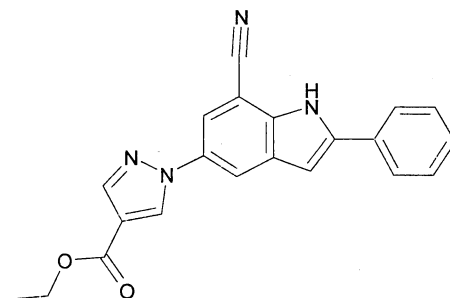


Etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-iodo-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic (0,038g, 0,1mmol) thu được trong quy trình điều chế 54, điclobis(triphenylphosphin) paladi (0,035g, 0,05mmol), đồng iốtđua (2mg, 0,01mmol), ethinyl-benzen (0,055mL, 0,5mmol) và trietylamin (0,07mL, 0,5mmol) được thêm vào tetrahydrofuran (5mL), và được phản ứng với nhau trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng, dung dịch này được lọc qua celite bằng cách sử dụng etyl axetat. Sau khi lọc, dung dịch nước axit clohydric 1N (10mL) được bổ sung vào, và etyl axetat (10mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,03g, hiệu suất: 82%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,29 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,78 (1H, d), 5,05 (2H, br s), 4,41-4,35 (2H, q), 1,42 (3H, t).

Phổ khối (EI): 357 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 56: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(7-xyano-2-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic

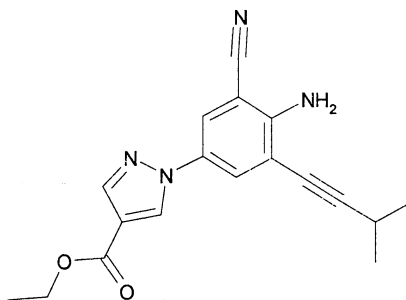


Etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-phenylethynyl)-pyrazol-4-carboxylic (0,03g, 0,084mmol) thu được trong quy trình điều chế 55 được hoà tan trong 1-metyl-2-pyrrolidinon (NMP) (3mL). Ở nhiệt độ trong phòng, kali t-butoxit (0,014g, 0,13mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau khi phản ứng, etyl axetat (20mL) được bổ sung vào và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat, lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,02g, hiệu suất: 67%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9,60 (1H, d), 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,71-7,41 (5H, m), 6,94 (1H, d), 4,36-4,32 (2H, q), 1,38 (3H, t).

Phổ khối (EI): 357 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 57: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[4-amino-3-xyano-5-(3-metyl-1-butynyl)-phenyl]-pyrazol-4-carboxylic

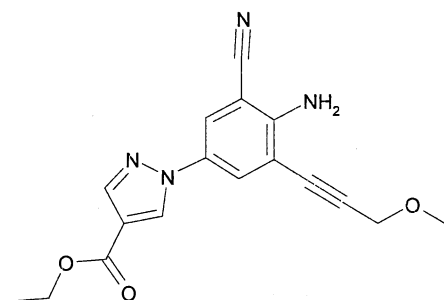


Etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-iodo-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic (0,1g, 0,27mmol) thu được trong quy trình điều chế 54 và 3-metyl-1-butine (0,057mL, 0,23mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 55 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,06g, hiệu suất: 69%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,66 (1H, d), 5,02 (2H, br s), 4,34-4,30 (2H, q), 2,87-2,84 (1H, m), 1,36 (3H, t), 1,31 (6H, d).

Phổ khối (EI): 323 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 58: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-[4-amino-3-xyano-5-(3-metoxi-1-propinyl)-phenyl]-pyrazol-4-carboxylic

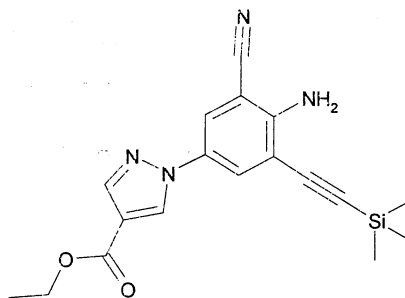


Etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-iodo-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic (0,2g, 0,54mmol) thu được trong quy trình điều chế 54 và 3-metoxi-propin (0,068mL, 0,81mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 55 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,16g, hiệu suất: 91%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,24 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,69 (1H, d), 4,36 (2H, s), 4,32-4,28 (2H, q), 3,44 (3H, s), 3,37 (2H, s), 1,33 (3H, t).

Phổ khối (EI): 325 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 59: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic

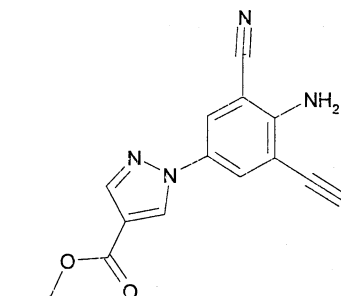


Etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-iodo-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic (0,1g, 0,27mmol) thu được trong quy trình điều chế 54 và ethinyl-trimetyl-silan (0,057mL, 0,41mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình giống như quy trình điều chế 55 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,16g, hiệu suất: 91%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,71 (1H, d), 5,09 (2H, br s), 4,34-4,30 (2H, q), 1,36 (3H, t), 0,27 (9H, s).

Phổ khối (EI): 353 ($\text{M}^+ + 1$).

Quy trình điều chế 60: Quy trình tổng hợp etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-ethinyl-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic

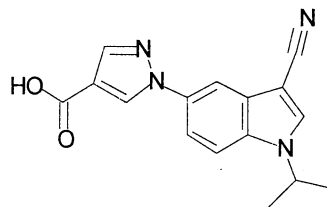


Etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-trimetylsilanylethinyl-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic (0,06g, 0,18mmol) thu được trong quy trình điều chế 59 được hoà tan trong metanol (10mL). Kali cacbonat (2,5mg, 0,018mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ. Chất rắn thu được được rửa bằng nước, lọc và sấy khô trong môi trường khí nitơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, hiệu suất: 81%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,25 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,75 (1H, d), 5,12 (2H, br s), 4,34-4,30 (2H, q), 3,56 (1H, s), 1,37 (3H, t).

Phổ khối (EI): 281 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 1: Quy trình tổng hợp axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic

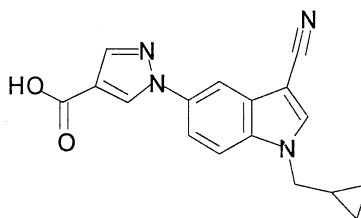


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (13,87g, 43,03mmol) thu được trong quy trình điều chế 3 được bổ sung vào tetrahydrofuran (140mL), metanol (140mL) và dung dịch natri hydroxit 6N (70mL), sau đó được phản ứng với nhau trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm, và lớp nước còn lại được rửa bằng etyl axetat. Dung dịch axit clohydric đặc được bổ sung để axit hóa dung dịch nước đến độ pH=1. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước cất và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12,09g, 41,08mmol, hiệu suất: 95%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,55(1H, br), 9,10(1H, s), 8,53(1H, s), 8,16(1H, d), 8,06(1H, s), 7,90(1H, dd), 7,86(1H, d), 4,92-4,86(1H, m), 1,48(6H, d).

Phổ khối (EI): 295($M^+ + 1$).

Ví dụ 2: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (94,3mg, 0,36mmol) thu được trong quy trình điều chế 2 được hoà tan trong N,N-đimetylformamit (3,3mL). Natri hydroa (55%, 22mg, 0,50mmol) được bổ sung

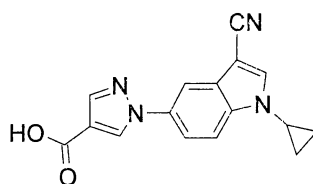
vào ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng.

Bromomethylxyclopropan (0,04mL, 0,41mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 15 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydroxit 6N (2mL) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó hỗn hợp này được phản ứng với nhau trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23,1mg, 0,075mmol, hiệu suất: 22%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9,05(1H, s), 8,40(1H, s), 8,11(1H, d), 8,01(1H, s), 7,85(1H, dd), 7,82(1H, d), 4,10(2H, d), 1,26-1,22(1H, m), 0,50-0,46(2H, m), 0,39-0,35(2H, m).

Phổ khối (EI): 307($M^+ + 1$).

Ví dụ 3: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-xyclopropyl-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic

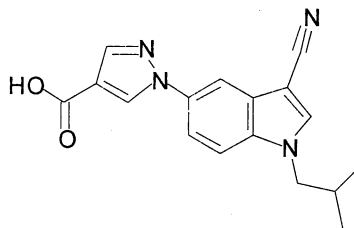


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1-xyclopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (120mg, 0,37mmol) thu được trong quy trình điều chế 4 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (95mg, hiệu suất: 88%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 12,56(1H, b), 9,13(1H, s), 8,40(1H, s), 8,18(1H, d), 8,08(1H, s), 7,97(1H, dd), 7,74(1H, d), 3,68-3,63(1H, m), 1,15-1,11(2H, m), 1,10-1,08(2H, m).

Phổ khối (EI): 293 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 4: Quy trình tổng hợp axit 1-(3-xyano-1-isobutyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic

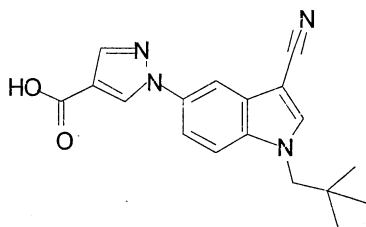


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (92,3mg, 0,33mmol) thu được trong quy trình điều chế 2, natri hydrua (55%, 22,0mg, 0,50mmol) và 1-bromo-2-metylpropan (0,04mL, 0,37mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (25,5mg, 0,083mmol, hiệu suất: 25%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,08(1H, s), 8,37(1H, s), 8,15(1H, d), 8,05(1H, s), 7,88(1H, dd), 7,85(1H, d), 4,10(2H, s), 2,18-2,12(1H, m), 0,83(6H, d).

Phổ khối (EI): 309(M^+ +1).

Ví dụ 5: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-(2,2-đimetylpropan)indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic



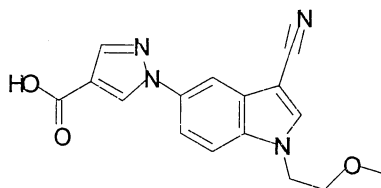
Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (79,5mg, 0,28mmol) thu được trong quy trình điều chế 2, natri hydrua (55%, 20,0mg, 0,46mmol) và 1-bromo-2,2-đimetylpropan (0,04mL, 0,32mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (25,5mg, 0,079mmol, hiệu suất: 28%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,09(1H, s), 8,31(1H, s), 8,14(1H, s), 8,05(1H, s), 7,91-7,86(2H, m), 4,11(2H, s), 0,92(9H, s).

Phổ khối (EI): 323(M^+ +1).

Ví dụ 6: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-(2-metoxetyl)indol-5-yl]pyrazol-

4-carboxylic

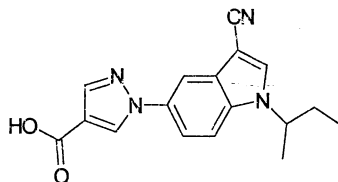


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (96,7mg, 0,34mmol) thu được trong quy trình điều chế 2, natri hydrua (55%, 22,6mg, 0,52mmol) và 2-bromoethylmetylete (0,05mL, 0,53mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (48,0mg, 0,155mmol, hiệu suất: 45%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,09(1H, s), 8,37(1H, s), 8,18(1H, d), 8,08(1H, s), 7,93(1H, dd), 7,87(1H, d), 4,49(2H, t), 3,72(2H, t), 3,24(3H, s).

Phổ khối (EI): 311(M^+ +1).

Ví dụ 7: Quy trình tổng hợp axit 1-(3-xyano-1-sec-butyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic

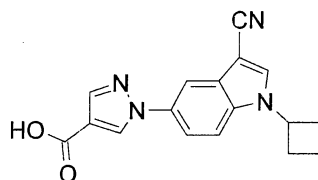


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1-sec-butyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic (102mg, 0,3mmol) thu được trong quy trình điều chế 5 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, hiệu suất: 80%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,76(1H, s), 8,25(1H, s), 8,11(1H, s), 8,08(1H, s), 7,80(2H, s), 4,66(1H, m), 2,01(2H, m), 1,61(3H, d), 0,91(3H, t).

Phổ khối (EI): 309(M +1).

Ví dụ 8: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-xyclobutyl-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic

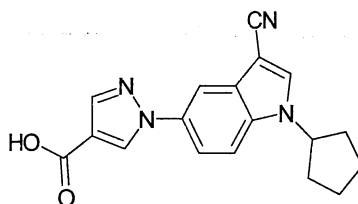


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1-xyclobutyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (23mg, 0,07mmol) thu được trong quy trình điều chế 6 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất: 48%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD-d}_4)$ δ 8,76(1H, d), 8,21(1H, s), 8,12-8,07(2H, m), 7,81-7,72(2H, m), 4,18(1H, d), 2,67-2,52(1H, m), 1,42-1,26(3H, m), 0,71-0,67(1H, m), 0,52-0,48(1H, m).

Phổ khối (EI): 307 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 9: Quy trình tổng hợp axit 1-(3-xyano-1-xyclopentyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic

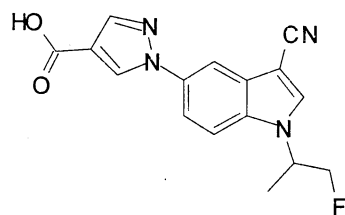


1-(3-xyano-1-xyclopentyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic etyl este của axit (91mg, 0,3mmol) thu được trong quy trình điều chế 7 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (68mg, hiệu suất: 81%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,76(1H, s), 8,23(1H, s), 8,11(1H, s), 8,06(1H, s), 7,79(2H, s), 4,99(1H, m), 2,34(2H, m), 2,00(4H, m), 1,86(2H, m).

Phổ khối (EI): 321($\text{M} + 1$).

Ví dụ 10: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic

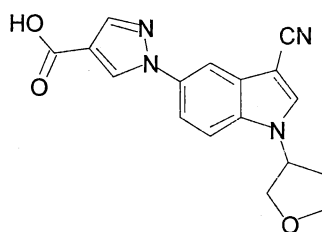


Etyl este của axit 1-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic (56mg, 0,16mmol) thu được trong quy trình điều chế 10 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, 0,15mmol, hiệu suất: 93%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}^6)$ (hỗn hợp với tỷ lệ 1:1) δ 9,11(2H, s), 8,58(1H, s), 8,36(1H, s), 8,19(1H, s), 8,18(1H, s), 8,07(2H, s), 7,91(4H, m), 5,20-4,50(6H, m), 1,55(3H, d), 1,35(3H, m).

Phổ khối (EI): 313 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 11: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic

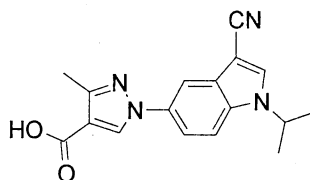


Etyl este của axit 1-[3-xyano-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic (150mg, 0,53mmol) thu được trong quy trình điều chế 11 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, 0,31mmol, hiệu suất: 72%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}^6)$ δ 9,15(1H, s), 8,42(1H, s), 8,20(1H, s), 8,09(1H, s), 7,94(2H, m), 5,40(1H, m), 4,11(1H, q), 3,97(2H, d), 3,85(1H, q), 2,60(1H, m), 2,09(1H, m).

Phổ khối (EI): 323 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 12: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl]-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic

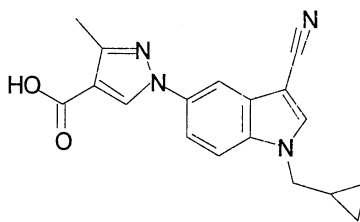


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic (150mg, 0,45mmol) thu được trong quy trình điều chế 14 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (122mg, hiệu suất: 88%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9,04(1H, s), 8,53(1H, s), 8,13(1H, s), 7,87(2H, dd), 4,92-4,89(1H, m), 2,46(3H, s), 1,50(6H, d).

Phổ khối (EI): 309 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 13: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic

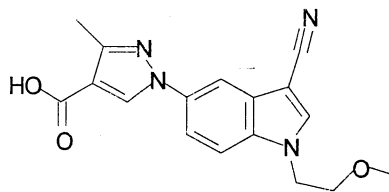


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic (85,6mg, 0,29mmol) thu được trong quy trình điều chế 13, natri hydroxide (55%, 20mg, 0,46mmol) và bromometyl-xyclopropan (0,04mL, 0,41mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30,4mg, 0,095mmol, hiệu suất: 33%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9,01(1H, s), 8,47(1H, s), 8,15(1H, d), 7,91(1H, dd), 7,88(1H, d), 4,18(2H, d), 2,47(3H, s), 1,36-1,30(1H, m), 0,59-0,55(2H, m), 0,48-0,44(2H, m).

Phổ khối (EI): 321 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 14: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-(2-metoxyletyl)indol-5-yl]-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic

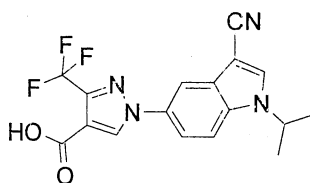


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1H-indol-5-yl)-3-metyl-pyrazol-4-carboxylic (88,8mg, 0,30mmol) thu được trong quy trình điều chế 13, natri hydrua (55%, 20mg, 0,46mmol) và 2-bromoethylmetylete (0,04mL, 0,43mmol) được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (63,9mg, 0,197mmol, hiệu suất: 65%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,01(1H, s), 8,35(1H, s), 8,14(1H, d), 7,90(1H, dd), 7,84(1H, d), 4,48(2H, t), 3,71(2H, t), 3,24(3H, s), 2,47(3H, s).

Phổ khối (EI): 325(M^+ +1).

Ví dụ 15: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl]-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic

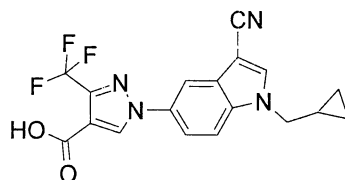


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic (130mg, 0,33mmol) thu được trong quy trình điều chế 19 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, hiệu suất: 84%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,34(1H, s), 8,60(1H, s), 8,24(1H, s), 7,94(2H, dd), 4,95-4,92(1H, m), 1,51(6H, d).

Phổ khối (EI): 363 (M^+ +1).

Ví dụ 16: Quy trình tổng hợp axit 1-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic

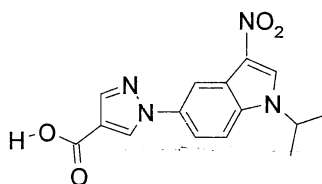


Etyl este của axit 1-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]-3-(triflometyl)pyrazol-4-carboxylic (130mg, 0,33mmol) thu được trong quy trình điều chế 20 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (91mg, hiệu suất: 90%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,34(1H, s), 8,51(1H, s), 8,24(1H, s), 7,92(2H, dd), 4,19(2H, d), 1,32-1,23(1H, m), 0,56(2H, d), 0,45(2H, d).

Phổ khối (EI): 375 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 17: Quy trình tổng hợp axit 1-(1-isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic

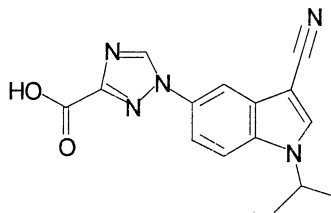


Etyl este của axit 1-(1-Isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic (60,8mg, 0,178mmol) thu được trong quy trình điều chế 22, tetrahydrofuran (2mL), metanol (2mL) và dung dịch natri hydroxit 6N (1mL) được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (35,8mg, 0,114mmol, hiệu suất: 56%).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,05(1H, s), 8,89(1H, s), 8,55(1H, m), 8,08(1H, s), 7,95(1H, d), 7,95(1H, s), 4,99-4,92(1H, m), 1,53(6H, d).

Phổ khối (EI): 315 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 18: Quy trình tổng hợp axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic

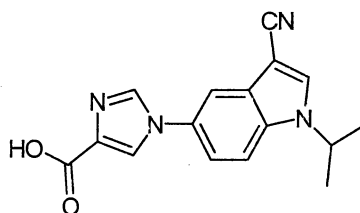


Metyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxylic thu được trong quy trình điều chế 25, tetrahydrofuran (2mL), metanol (2mL) và dung dịch natri hydroxit 6N (1mL) được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (40,0mg, 0,135mmol, hiệu suất: 46%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9,44(1H, s), 8,59(1H, s), 8,16(1H, d), 7,95(1H, d), 7,84(1H, dd), 4,93-4,90(1H, m), 1,49(6H, d).

Phổ khối (EI): 296($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 19: Quy trình tổng hợp axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)imidazol-4-carboxylic

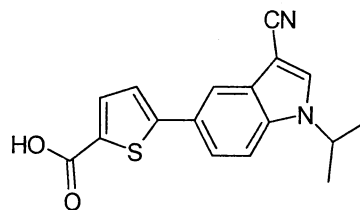


Etyl este của axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)imidazol-4-carboxylic (86mg, 0,26mmol) thu được trong quy trình điều chế 30 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (45mg, hiệu suất: 57%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 9,06(1H, s), 8,53(1H, s), 8,35(1H, s), 8,05(1H, d), 7,92(1H, d), 7,67(1H, d), 4,96(1H, m), 1,63(6H, d).

Phổ khối (EI): 295($\text{M} + 1$).

Ví dụ 20: Quy trình tổng hợp axit 5-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-thiophen-2-carboxylic

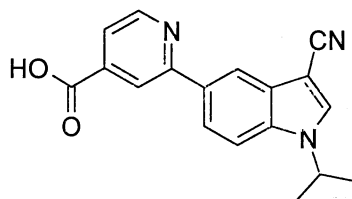


Metyl este của axit 5-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-thiophen-2-carboxylic (183mg, 0,56mmol) thu được trong quy trình điều chế 35 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, hiệu suất: 74%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,20(1H, s), 7,96(1H, s), 7,78(1H, d), 7,71(2H, s), 7,48(1H, d), 4,91(1H, m), 1,61(6H, d).

Phổ khối (EI): 311(M+1).

Ví dụ 21: Quy trình tổng hợp axit 2-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)isonicotinic



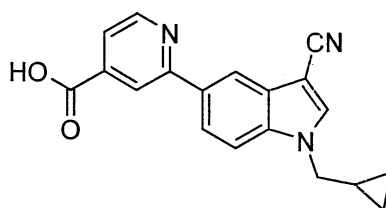
Isopropyl este của axit 2-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)isonicotinic (13mg, 0,037mmol) thu được trong quy trình điều chế 38 được bổ sung vào tetrahydrofuran (1,0mL), metanol (1,0mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1N (1mL), sau đó được phản ứng với nhau trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng, bão hoà dung dịch nước amoni clorua (3mL) được bổ sung vào, và etyl axetat (10mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan, và lọc. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, 0,02mmol, hiệu suất: 54%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,78(1H, d), 8,42(1H, s), 8,35(1H, s), 8,23(1H, s), 8,04(1H, d), 7,85(1H, d), 7,79(1H, d), 4,95(1H, m), 1,62(6H, d).

Phổ khối (EI): 306 (M^+ +1).

Ví dụ 22: Quy trình tổng hợp axit 2-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)-indol-5-

yl]isonicotinic

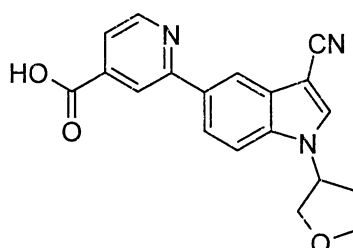


Metyl este của axit 2-(3-xyano-indol-5-yl)isonicotinic (100mg, 0,36mmol) thu được trong quy trình điều chế 37 được hoà tan trong N,N-đimetylformamit (3,5mL). Natri hydrua (23mg, 0,54mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bromometyl(xyclopropan) (0,05mL, 0,54mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó nước cất được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, 0,078mmol, hiệu suất: 22%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8,87(1H, d), 8,46(1H, s), 8,43(1H, d), 8,40(1H, s), 8,14(1H, dd), 7,88(1H, d), 7,77(1H, dd), 4,20(2H, d), 1,25(1H, m), 0,57(2H, m), 0,47(2H, m).

Phổ khối (EI): 318 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 23: Quy trình tổng hợp axit 2-[3-xyano-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-indol-5-yl]isonicotinic



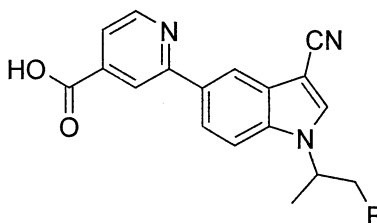
Metyl este của axit 2-(3-xyano-indol-5-yl)isonicotinic (150mg, 0,54mmol) thu được trong quy trình điều chế 37 được hoà tan trong N,N-đimetylformamit (5,4mL). Natri hydrua (35mg, 0,81mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tetrahydrofuran-3-yl-metansulfonat (180mg, 1,08mmol) được bổ sung vào và khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 16 giờ ở 50°C. Sau khi phản ứng này kết thúc, dung dịch này

được cô dưới áp suất giảm, ethyl axetat (50mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan và lọc để tạo ra metyl este của axit 2-[3-xyano-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-indol-5-yl]isonicotinic. Bổ sung tetrahydrofuran (8mL), metanol (8mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1N (8mL) vào hợp chất này, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc, bão hoà dung dịch nước amoni clorua (5mL) được bổ sung vào, và ethyl axetat (20mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan và lọc. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (53mg, 0,16mmol, hiệu suất: 30%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}^6)$ δ 8,87(1H, d), 8,42(1H, s), 8,33(2H, s), 8,16(1H, d), 7,91(1H, d), 7,77(1H, d), 5,41(1H, m), 4,12(4H, m), 4,00(2H, d).

Phổ khối (EI): 334 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 24: Quy trình tổng hợp axit 2-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]isonicotinic

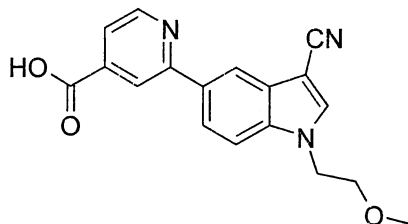


Etyl este của axit 2-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]isonicotinic (39mg, 0,11mmol) thu được trong quy trình điều chế 41 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, 0,071mmol, hiệu suất: 65%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}^6)$ (hỗn hợp với tỷ lệ 1:1) δ 8,87(2H, m), 8,42(6H, m), 8,14(2H, m), 7,87(2H, m), 7,78(2H, m), 5,20-4,48(6H, m), 1,3(6H, m).

Phổ khối (EI): 324 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 25: Quy trình tổng hợp axit 2-[3-xyano-1-(2-metoxyletyl)-indol-5-yl]isonicotinic

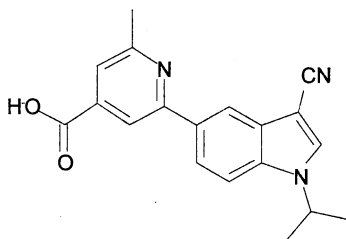


Metyl este của axit 2-[3-xyano-1-(2-metoxyletyl)-indol-5-yl]isonicotinic (44mg, 0,13mmol) thu được trong quy trình điều chế 42 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, 0,12mmol, hiệu suất: 92%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8,87(1H, d), 8,40(2H, m), 8,33(1H, s), 8,13(1H, dd), 7,84(1H, d), 7,77(1H, d), 4,49(2H, t), 3,71(2H, t), 3,23(3H, s).

Phổ khối (EI): 322 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 26: Quy trình tổng hợp axit 2-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-6-metylisonicotinic

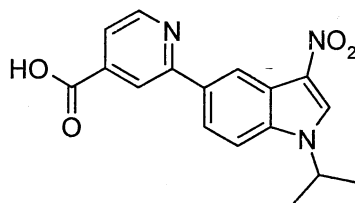


Isopropyl este của axit 2-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)-6-metylisonicotinic (80mg, 0,22mmol) thu được trong quy trình điều chế 46 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (52mg, 0,16mmol, hiệu suất: 72%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8,54(1H, s), 8,39(1H, d), 8,20(1H, s), 8,09(1H, dd), 7,87(1H, d), 7,70(1H, s), 4,92(1H, m), 2,68(3H, s), 1,52(6H, d).

Phổ khối (EI): 320 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 27: Quy trình tổng hợp axit 2-(1-isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)isonicotinic

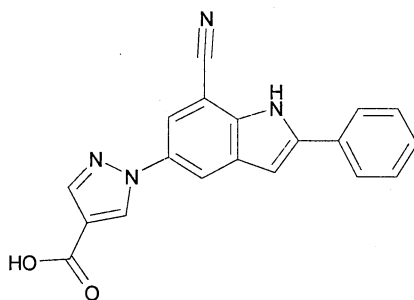


Isopropyl este của axit 2-(1-isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)isonicotinic (200mg, 0,54mmol) thu được trong quy trình điều chế 51 được phản ứng với nhau theo quy trình được nêu trong ví dụ 1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, 0,23mmol, hiệu suất: 42%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}^6)$ δ 8,91(2H, m), 8,88(1H, d), 8,36(1H, s), 8,18(1H, dd), 7,95(1H, d), 7,79(1H, dd), 4,99(1H, m), 1,57(6H, d).

Phổ khối (EI): 326 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 28: Quy trình tổng hợp axit 1-(7-xyano-2-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic

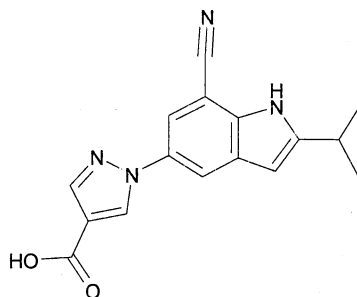


Etyl este của axit 1-(7-xyano-2-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic (0,02g, 0,056mmol) thu được trong quy trình điều chế 56 được bổ sung vào tetrahydrofuran (3,0mL), metanol (3,0mL) và dung dịch natri hydroxit 6N (1mL), sau đó được phản ứng với nhau trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng, bão hoà amoni clorua dung dịch (5mL) được bổ sung vào, và etyl axetat (10mL) được bổ sung vào. Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô trên magie sulfat khan và lọc. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,01g, hiệu suất: 54%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,42 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,77-7,46 (5H, m), 6,93 (1H, s).

Phổ khối (EI): 329 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 29: Quy trình tổng hợp axit 1-(7-xyano-2-isopropyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic

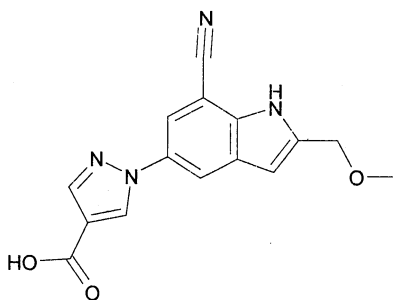


Etyl este của axit 1-[4-amino-3-xyano-5-(3-metyl-1-butynyl)-phenyl]-pyrazol-4-carboxylic (0,06g, 0,18mmol) thu được trong quy trình điều chế 57 được phản ứng với nhau theo các Quy trình được nêu trong Quy trình điều chế 56 và Ví dụ 28 theo thứ tự này để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,015g).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,18 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,72 (1H, s), 6,33 (1H, s), 3,10 (1H, m), 1,35 (6H, d).

Phổ khối (EI): 295 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 30: Quy trình tổng hợp axit 1-(7-xyano-2-metoxymetyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic

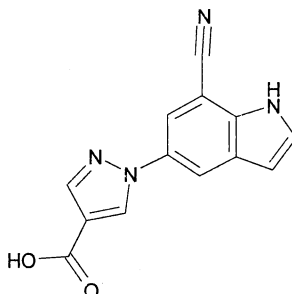


Etyl este của axit 1-[4-amino-3-xyano-5-(3-metoxi-1-propinyl)-phenyl]-pyrazol-4-carboxylic (0,16g, 0,49mmol) thu được trong quy trình điều chế 58 được phản ứng với nhau theo các Quy trình được nêu trong Quy trình điều chế 56 và Ví dụ 28 theo thứ tự này để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,05g).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,95 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,78 (1H, d), 6,53 (1H, s), 4,57 (2H, s), 3,32 (3H, s).

Phổ khối (EI): 297 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 31: Quy trình tổng hợp axit 1-(7-xyano-1H-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic



Etyl este của axit 1-(4-amino-3-xyano-5-ethinyl-phenyl)-pyrazol-4-carboxylic (35mg, 0,13mmol) thu được trong quy trình điều chế 60 được phản ứng với nhau theo các Quy trình được nêu trong Quy trình điều chế 56 và Ví dụ 28 theo thứ tự này để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (15mg).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 11,01 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,06 (2H, s), 7,82 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,61 (1H, s).

Phổ khối (EI): 253 ($M^+ + 1$).

Thử nghiệm 1: Xanthin oxidaza ức chế hoạt tính

Xanthin oxidaza được tạo ra từ sữa bò được ủ trong 3 phút với các hợp chất thử nghiệm, và tốc độ ban đầu của việc hình thành axit uric được xác định bằng cách bổ sung cơ chất xanthin. Tốc độ ban đầu của hợp chất thử nghiệm tại mỗi nồng độ được chuyển hoá thành % tỷ lệ ức chế dựa trên tốc độ ban đầu khi không có mặt chất ức chế, nhờ đó nồng độ chất ức chế cần để ức chế 50% được tính là trị số IC_{50} . Theo sáng chế, các hợp chất có trị số IC_{50} đối với xanthin oxidaza được lấy từ sữa bò với lượng nM được xây dựng. Bảng 1 là hoạt tính ức chế đối với xanthin oxidaza của các hợp chất thử nghiệm.

Bảng 1

Hợp chất (Ví dụ số)	IC ₅₀ (nM)
1	3,4
2	2,8
3	6
4	4,5
5	5
6	3,8
7	6,7
8	6,9
9	4,6
10	5,2
11	5,4
12	11,6
13	4,8
14	12
15	29200
16	21300
17	4,6
18	13
19	24
20	4,7
21	6,2
22	2,1
23	10
24	6,2
25	8,5
26	3940
27	11
28	24
29	5
30	17
31	40

Thử nghiệm 2: Thử nghiệm xanthin oxidaza in vivo

Hoạt tính làm giảm axit uric trong huyết tương và gan (mô hình có lượng axit uric cao gây ra bởi axit oxonic ở chuột)

Để ước tính khả năng làm giảm axit uric trong huyết tương của các hợp chất theo sáng chế, thử nghiệm được tiến hành bằng cách sử dụng mô hình có lượng axit uric cao gây ra bởi axit oxonic.

300mg/kg kali oxonat được tạo hỗn dịch trong dung dịch carboxymethylxenuloza 0,8% được dùng trong màng bụng cho chuột đực có thể trọng 200g (nhóm đối chứng, nhóm dùng hợp chất). 1 giờ sau khi dùng axit oxonic, 10mg/kg hợp chất thử nghiệm được hoà tan trong dung dịch polyetyleneglycol 400 : etanol (2 : 1) và được dùng qua đường miệng (nhóm dùng hợp chất), và sau khi thời gian 1 giờ máu được lấy mẫu. Huyết tương được tách ra từ các mẫu máu thu được, và nồng độ axit uric trong huyết tương được định lượng bằng cách sử dụng LC-MS/MS. Fig.1 và Fig.2 lần lượt thể hiện kết quả của nồng độ axit uric trong huyết tương và tỷ lệ ức chế axit uric trong huyết tương.

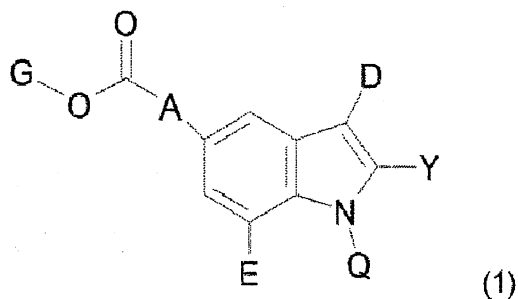
Qua thử nghiệm của sáng chế, hoạt tính làm giảm lượng axit uric trong huyết tương mỹ mãn của các hợp chất theo sáng chế được xác nhận. Ví dụ, tỷ lệ ức chế axit uric của hợp chất theo Ví dụ 1 (10mg/kg) vào thời điểm 1 giờ sau khi dùng qua đường miệng dùng (coi lượng axit uric trong huyết tương của nhóm bệnh nhân bình thường là ức chế 100%, và lượng axit uric trong huyết tương của nhóm bệnh nhân đối chứng là ức chế 0%) là 60%, cho thấy tác dụng ức chế rất mỹ mãn.

Từ các thử nghiệm nêu trên, thấy rằng các hợp chất có công thức (1) theo sáng chế có tác dụng ức chế mỹ mãn đối với xanthin oxidaza. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm tác nhân điều trị và phòng bệnh liên quan đến xanthin oxidaza ở người như bệnh tăng axit uric trong máu, bệnh gút, bệnh suy tim, bệnh tim mạch, bệnh tăng huyết áp, bệnh tiểu đường, bệnh thận, bệnh viêm, bệnh khớp, bệnh viêm loét đại tràng, v.v..

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể thực hiện các ứng dụng và cải biến khác nhau dựa trên bản mô tả trên mà vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế.

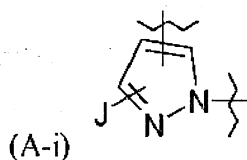
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1):



trong công thức (1):

A được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thể (A-i):



trong đó:

J là hydro,

E là hydro, hoặc xyano,

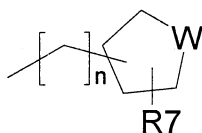
D là halogen, xyano, nitro, hoặc -CHO,

Q được chọn từ nhóm các phần tử thể (Q-i), (Q-ii) và (Q-iii-1):

(Q-i) là hydro;

(Q-ii) là C₁-C₈-alkyl không được thế hoặc đã được thế bởi phần tử thể được chọn từ halogen, hydroxy, C₃-C₇-xycloalkyl và O-R₆ trong đó R₆ là C₁-C₇-alkyl;

(Q-iii-1):



(trong đó W là O hoặc S, R7 là hydro, hoặc C₁-C₇-alkyl, và n là một số nguyên nằm trong khoảng 0 tới 3);

Y là hydro, C₁-C₇-alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₇-alkyl hoặc phenyl, và

G là hydro,

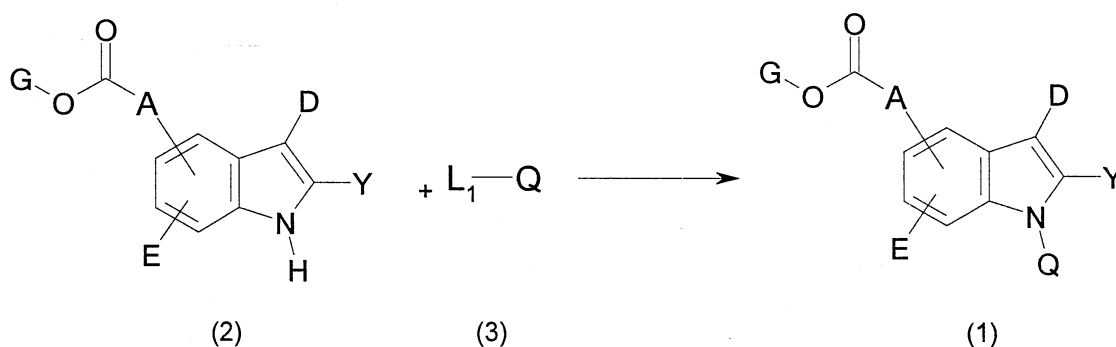
hoặc các muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

1. axit 1-(3-xyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic;
2. axit 1-[3-xyano-1-(xyclopropylmetyl)indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
3. axit 1-[3-xyano-1-xyclopropyl-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
4. axit 1-(3-xyano-1-isobutyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic;
5. axit 1-[3-xyano-1-(2,2-đimetylpropyl)indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
6. axit 1-[3-xyano-1-(2-metoxetyl)indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
7. axit 1-(3-xyano-1-sec-butyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic;
8. axit 1-[3-xyano-1-xyclobutyl-indol-5-yl]pyrazol-4-carboxylic;
9. axit 1-(3-xyano-1-xyclopentyl-indol-5-yl)-pyrazol-4-carboxylic;
10. axit 1-[3-xyano-1-(1-flopropan-2-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic;
11. axit 1-[3-xyano-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-indol-5-yl]-pyrazol-4-carboxylic;
17. axit 1-(1-isopropyl-3-nitro-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

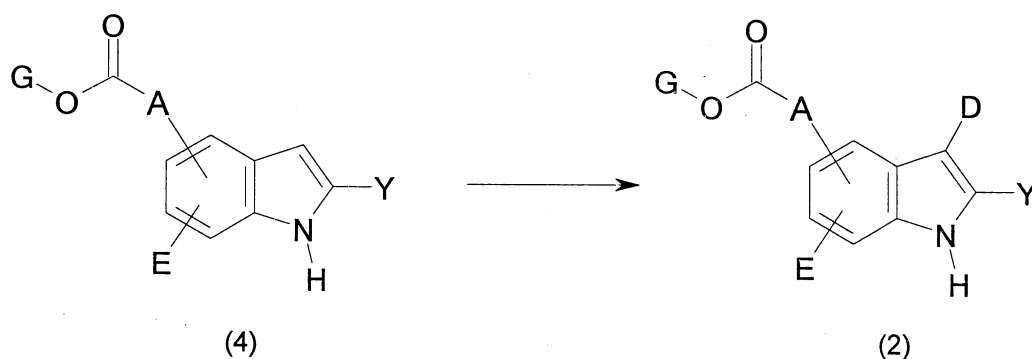
3. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc các muối được dụng của nó như được xác định trong điểm 1, trong đó quy trình này được đặc trưng bởi sơ đồ phản ứng (1):



trong sơ đồ phản ứng (1):

A, D, E, G, Y và Q là như được xác định trong điểm 1, với điều kiện Q không phải là hydro, và L_1 là nhóm rời chuyển.

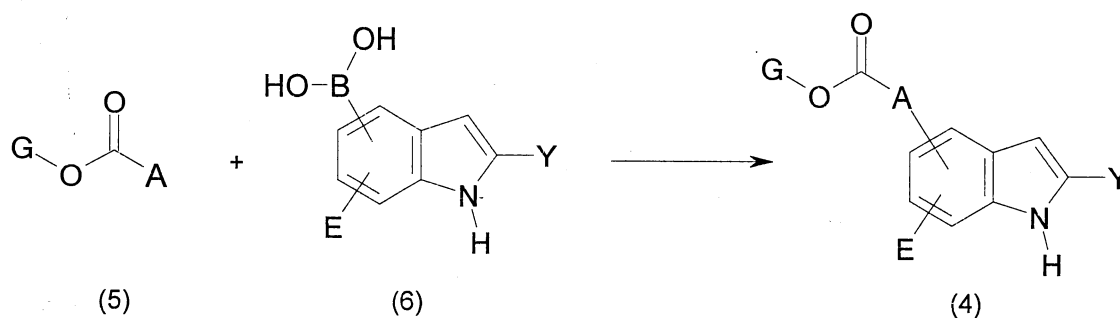
4. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (1) hoặc các muối được dụng của nó như được xác định trong điểm 1, trong đó quy trình này được đặc trưng bởi sơ đồ phản ứng (2):



trong sơ đồ phản ứng (2):

A, D, E, G và Y là như được xác định trong điểm 1.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó hợp chất có công thức (4) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu được điều chế theo sơ đồ phản ứng (3):



trong sơ đồ phản ứng (3):

A, E, G và Y là như được xác định trong điểm 1.

6. Dược phẩm dùng để ức chế xanthin oxidaza, trong đó dược phẩm này chứa (a) hợp chất có công thức (1), hoặc các muối được dụng hoặc của chúng như được xác định trong điểm 1 với lượng hữu hiệu trị liệu; và (b) chất mang, chất pha loãng, tá dược được dụng hoặc hỗn hợp của chúng.

Fig.1

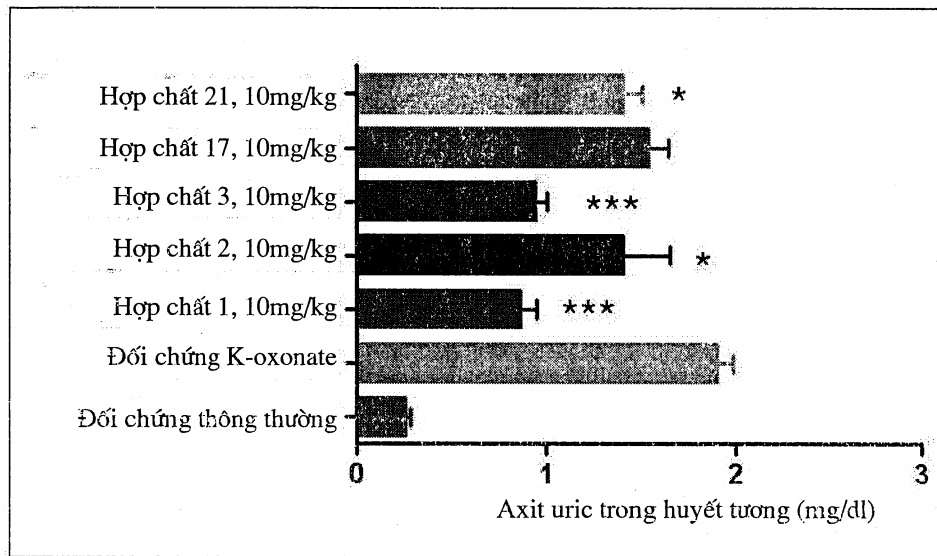


Fig.2

