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

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

(11) **1-0028828**

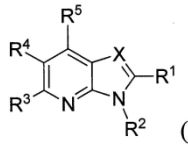
(51)[8] **C07D 471/04**; A61P 25/00; C07D 471/14; A61K 31/437; A61P 29/00

(13) **B**

(21) 1-2017-04766
(22) 28/04/2016
(86) PCT/US2016/029801 28/04/2016
(87) WO/2016/176460 03/11/2016
(30) 62/154,313 29/04/2015 US
(45) 25/07/2021 400
(43) 26/03/2018 360A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) BERRY, Cynthia G.B. (US); CHEN, Gang (US); JOURDAN, Fabrice Loic (FR); LEBOLD, Terry Patrick (CA); LIN, David Wei (US); PENA PIÑÓN, Miguel Angel (ES); RAVULA, Suchitra (US); SAVALL, Bradley M. (US); SWANSON, Devin M. (US); WU, Dongpei (US); ZHANG, Wei (US); AMERIKS, Michael K. (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT AZABENZIMIĐAZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng, oxit N, hoặc solvat của chúng,



(I).

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có các đặc tính điều hòa thụ thể AMPA, các dược phẩm chứa các hợp chất này, các quy trình hóa học để điều chế các hợp chất này để sử dụng trong điều trị các bệnh tật liên quan đến hoạt tính của thụ thể AMPA ở động vật, cụ thể là ở con người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glutamat là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính trong não động vật có vú. Việc phát tín hiệu glutamat đóng một vai trò nhất định trong một loạt các chức năng thần kinh bao gồm việc học hỏi và trí nhớ, tạo tiềm lực dài hạn và tính khả biến xinap.

Các thụ thể glutamat có thể được chia thành hai họ. Các thụ thể glutamat hướng ion tạo thành các kênh ion hoạt hóa sau khi liên kết với chất chủ vận, mở lỗ qua màng huyết tương mà các cation có thể đi qua đó. Các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa là các thụ thể kết nối với protein G, hoạt hóa các hệ truyền tín hiệu nội bào. Các thụ thể glutamat hướng ion có thể được chia nhỏ hơn thành bốn phân họ, dựa trên tính tương đồng và tính chọn lọc trình tự đối với các chất chủ vận ngoại sinh. Các phân họ này là các thụ thể AMPA (axitα-amino-3-hyđroxyl-5-metyl-4-isoxazol-propionic), NMDA (*N*-metyl-D-aspartat), kainate, và delta.

Phân lớp AMPA của các thụ thể glutamat là các kênh ion cổng glutamat được biểu hiện chủ yếu trên các màng sau xinap của các xinap kích thích trong hệ thần kinh trung ương. Nhóm thụ thể AMPA là các tetrame gồm các tiểu phần. Động vật có vú biểu hiện bốn tiểu phần thụ thể AMPA, được gọi là GluA1-GluA4. Mỗi tiểu phần GluA có thể được biểu hiện trong nhiều biến thể cắt nối; hai biến thể cắt nối nổi bật nhất được gọi là *flop* và *flip*. Các tiểu phần GluA tự do tạo các tetrame đồng tính và dị tính chức năng. Phần lớn các tiểu phần GluA2 mã hóa RNA được chỉnh sửa sau khi mã hóa, biến đổi glutamin được mã hóa di truyền thành arginin. Sự chỉnh sửa ARN này khiến cho các thụ thể AMPA ưu tiên tạo thành các đơn vị gồm hai GluA2, và đồng thời ngăn canxi thâm nhập qua thụ thể được hoạt hóa này.

Trong môi trường tự nhiên của chúng, các tetrame GluA tạo lỗ liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với nhiều protein hỗ trợ, các protein này điều chỉnh các đặc tính vận chuyển, khu trú, gác cổng, và dược lý học của thụ thể AMPA (AMPAR). Các tiểu phần hỗ trợ này bao gồm các protein khung tế bào và protein gắn, các protein truyền tín hiệu khác, một số protein xuyên màng và protein nội bào với chức năng chưa xác định. Các loại protein khác nhau có thể tham gia trong các phức thụ thể AMPA đã làm tăng đáng kể khả năng của nơron tế bào thần kinh trong việc điều chỉnh các đặc tính phản xạ của các xinap của nó.

Protein điều hòa thụ thể AMPA xuyên màng (Transmembrane AMPA Receptor Regulatory Protein, TARP) là họ protein mới được phát hiện, đã cho thấy là nó có thể liên kết với và điều hòa hoạt tính của các thụ thể AMPA. (Gill và Bredt., Neuropsychopharmacology 36(1): 362-363 (2011). Một số TARP thể hiện biểu hiện đặc hiệu vùng trong não, dẫn đến sự biệt hóa sinh lý học của hoạt tính thụ thể AMPA. Ví dụ, các thụ thể AMPA phụ thuộc γ2 của TARP chủ yếu khu trú tại tiểu não và vỏ não, trong khi các thụ thể AMPA phụ thuộc γ8 của TARP lại khu trú chủ yếu tại vùng hồi hải mã.

Các thụ thể AMPA làm trung gian cho phần lớn các hoạt động dẫn truyền thần kinh nhanh qua các khoảng trống xinap. Theo đó, sự ức chế hoặc điều hòa tiêu cực các thụ thể AMPA là một chiến lược hấp dẫn trong can thiệp điều trị các chứng rối loạn CNS đặc trưng bởi sự hoạt động quá mức của tế bào thần kinh. Tuy nhiên, do hoạt động của thụ thể AMPA có mặt ở khắp nơi trong CNS, sự đối kháng toàn thể sẽ ảnh hưởng hầu hết các vùng của CNS, dẫn đến các tác dụng không mong muốn, như thất điều, giảm đau, và/hoặc hoa mắt, các chứng này là các dấu hiệu chung do tất cả các chất đối kháng thụ thể AMPA toàn thể đã biết gây ra.

Bệnh động kinh ảnh hưởng đến hơn 50 triệu người trên toàn thế giới, với 30-40 % bệnh nhân được điều trị đã kháng lại các liệu pháp sử dụng thuốc điều trị hiện nay và chỉ có khoảng8 % bệnh nhân được điều trị là duy trì được tình trạng không bị co giật. Bệnh động kinh thường được định nghĩa là khi một người có hai hoặc nhiều cơn co giật động kinh không do khiêu khích. Liên hội quốc tế chống động kinh (International League Against Epilepsy, ILAE) định nghĩa cơn co giật động kinh là "sự xuất hiện nhất thời các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng do sự hoạt động bất thường quá mức hoặc đồng bộ của các tế bào thần kinh trong não". Các cơn co giật được cho là có một số nguyên nhân sâu xa

bên trong, làm tăng sự khó khăn trong điều trị động kinh. Các cơn co giật được phân loại theo biểu hiện lâm sàng bao gồm các co giật toàn thể (co giật vắng ý thức, co giật nhược cơ, co giật tăng trương lực-giật cơ (co giật cơn lớn) và động kinh giật cơ, co giật khởi phát cơn động kinh cục bộ đơn giản và phức tạp, động kinh thể cười, động kinh thể khóc, trạng thái động kinh. Các liệu pháp điều trị hiện nay nhắm đích nhiều cơ chế khác nhau bao gồm cơ chế chủ vận thụ thể GABA (axit γ - aminobutyric), nhóm chất chẹn kênh canxi loại T, chất điều hòa kênh natri, cơ chế điều hòa protein túi xinap SV2A, và cơ chế ức chế transaminaza GABA. Gần đây, các chất đối kháng thụ thể AMPA cũng được nghiên cứu để sử dụng trong điều trị các chứng động kinh.

Các chất đối kháng thụ thể AMPA được biết là các chất chống co giật. Thông thường, các chất đối kháng thụ thể AMPA có cửa sổ cho liều điều trị rất hẹp; các liều cần để đạt được hoạt tính chống co giật rất gần hoặc trùng với các liều tạo nên các tác dụng không mong muốn quan sát được. (Michael A. Rogawski. "Revisiting AMPA Receptors as an AntiEpileptic Drug Target" ("Các thụ thể AMPA trở lại làm đích cho thuốc chống động kinh") (Epilepsy Currents 11.2 (2011).) Tuy nhiên, một số chất chống co giật như Talampanel ((8R)-7-Axetyl-5-(4-aminophenyl)-8,9-đihyđro-8-metyl-7H-1,3-đioxolo[4,5-- h][2,3]benzođiazepin), selurampanel (BGG492) (N-[7-isopropyl-6-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-2,4-đioxo-1,4-đihyđro-2H-qui- nazolin-3-yl]metansulfonamit), và perampanel (5'-(2-xyanophenyl)-1'-phenyl-2,3'-bipyriđinyl-6'(1'H)-on) là các chất đối kháng thụ thể AMPA toàn thể (không chọn lọc/không phụ thuộc TARP). Tuy nhiên, sự đối kháng toàn thể này ảnh hưởng đến hầu hết các khu vực trong CNS, gây ra các tác dụng không mong muốn.

Glutamat với vai trò là chất dẫn truyền thần kinh kích thích đã được biết là cảm ứng độc tính thần kinh bằng cách, ví dụ, kích thích bất thường các tế bào thần kinh trung ương. Độc tính thần kinh là sự thay đổi bất lợi về cấu trúc hay chức năng trong hệ thần kinh, và có thể có dạng là các thay đổi sinh hóa nhỏ và lớn, thoái hóa sợi trục, sự xén bớt hay mọc đọt nhánh tế bào thần kinh, mất hay tái cấu trúc lại các xinap, hoặc sự chết tế bào. Nhiều bệnh thần kinh liên quan đến thành phần gây độc thần kinh, bao gồm và không giới hạn trong các bệnh như chứng thiếu máu não, chấn thương đầu, tổn thương tủy sống, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), chứng múa giật Huntington, rối loạn thần kinh do AIDS, động kinh, rối loạn tâm thần, rối loạn vận động, đau, liệt cứng, rối loạn thần kinh do độc tố trong thực phẩm, các bệnh thoái hóa

thần kinh, các bệnh tâm thần khác nhau, đau mãn tính, đau nửa đầu, đau do ung thư và bệnh thần kinh đái tháo đường.

Các chất thể hiện tác dụng đối kháng với các thụ thể chất dẫn truyền thần kinh kích thích có thể hữu ích trong điều trị các tình trạng kể trên. Ví dụ, WO2000001376 đưa ra giả thuyết rằng các chất ức chế sự tương tác của glutamat với phức AMPA và/hoặc thụ thể kainate có thể hữu ích trong điều trị các rối loạn mất myelin như viêm não, viêm não tủy rải rác cấp tính, bệnh lý đa dây thần kinh mất myelin cấp tính (hội chứng Guillain Barre), bệnh lý đa dây thần kinh mất myelin gây viêm mãn tính, xơ cứng rải rác, bệnh Marchifava-Bignami, tiêu myelin trung tâm cầu não, hội chứng Devic, bệnh Balo, bệnh tủy do HIV hoặc HTLV, bệnh lý não chất trắng đa ổ tiến triển, chứng rối loạn mất myelin thứ phát; ví dụ, lupus ban đỏ thần kinh trung ương, viêm nút đa động mạch, hội chứng Sjogren, bệnh sarcoid, viêm mạch máu não phân lập, v.v.

Vùng hồi hải mã liên kết hệ viền với vỏ não trán, từ đó kết nối cảm xúc với nhận thức (Small và cộng sự, Nat. Rev. Neurosci. (Tạp chí khoa học thần kinh tự nhiên) 12:585-601, 2011). Phân tích tổng hợp các nghiên cứu bệnh lý thần kinh sau khi chết cho thấy thể tích vùng hồi hải mã giảm ở bệnh nhân mắc chứng rối loạn cảm xúc (Harrison, Brain (Não) 125: 1428-1449, 2002). Các tế bào thần kinh vùng hồi hải mã đặc biệt dễ bị mắc chứng teo liên quan đến căng thẳng. Các tình trạng bệnh lý được đặc trưng bởi sự hoạt động quá mức trong vùng hồi hải mã có thể được cải thiện bằng can thiệp điều trị giúp làm giảm có chọn lọc tính dễ bị kích thích của vùng hồi hải mã. Việc điều hòa tính dễ bị kích thích của tế bào thần kinh trong vùng hồi hải mã có thể có lợi trong điều trị các chứng rối loạn cảm xúc.

Quan sát thấy sự hoạt động quá mức ở vùng hồi hải mã trong phản ứng với các kích thích cảm xúc ở các bệnh nhân lưỡng cực so với các đối chứng (được xem xét bởi Chen và cộng sự, Bipolar Disord (Rối loạn lưỡng cực), 13: 1-15, 2011) Điều trị lâm sàng bằng các chất ổn định cảm xúc như lithi hoặc valproat đã làm giảm biểu hiện bề mặt của thụ thể AMPA trong vùng hồi hải mã (Du và cộng sự, J Neurosci (Tạp chí khoa học thần kinh) 28: 68-79, 2008). Các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể khởi phát sự hưng cảm ở các bệnh nhân lưỡng cực (Nolen và Bloemkolk, Neuropsychobiology (Sinh -Tâm lýhọc thần kinh) 42 Suppl 1:11-7, 2000); các điều trị này có thể làm tăng biểu hiện bề mặt của thụ thể AMPA trong vùng hồi hải mã (Du và cộng sự, J Neurosci (Tạp chí khoa học thần kinh) 24: 6578-6589, 2004.)

Trong lý thuyết sinh -tâm lý học thần kinh về sự lo âu của Gray (2003), vách và vùng hồi hải mã tạo thành 'hệ ức chế hành vi' được hoạt hóa trong các tình huống xung đột gây nên sự lo âu. Hệ quả của lý thuyết này là các thuốc làm giảm lo âu phát huy tác dụng bằng cách ức chế 'hệ ức chế hành vi' này. Thực ra, việc vi truyền chất chủ vận $GABA_A$ trong vùng hồi hải mã là đủ để nhân bản các hiệu quả giảm lo âu của chúng (Engin và Treit, Behav Pharmacol (Dược lý học hành vi) 18:365-374, 2007). Các chất giảm lo âu truyền thống với nhiều cơ chế tác dụng, bao gồm các các chất đối kháng thụ thể $GABA_A$, các chất đối kháng thụ thể $5\text{-}HT_{1A}$, và các SSRI, ức chế nhịp theta kích thích bởi thân não trong vùng hồi hải mã (McNaughton và cộng sự, Behav Pharmacol (Dược lý học hành vi) 18: 329-346, 2007). Việc tiêm trực tiếp các chất ức chế tính dễ bị kích thích của tế bào thần kinh vào vùng hồi hải mã chuột đã cho thấy là làm giảm nhịp theta vùng hồi hải mã và tạo ra kiểu hình giảm lo âu. Việc sử dụng trong vùng hồi hải mã ZD7288, là chất ức chế HCN, đã làm giảm nhịp theta kích thích bởi thân não ở chuột được gây mê và đồng thời làm tăng thời gian chuột ở lại tại các nhánh hở trong thí nghiệm mê cung chữ thập nâng cao (Yeung và cộng sự, Hippocampus (Vùng hồi hải mã) 23:278-286, 2013). Việc sử dụng trong vùng hồi hải mã phenytoin, là chất ức chế kênh natri cổng điện thế và chất chống co giật, đã cho thấy tác dụng tương tự đối với tần suất nhịp theta kích thích bởi thân não ở chuột được gây mê và giảm lo âu ở chuột tỉnh táo (Yeung và cộng sự, Neuropharmacology (Dược lý thần kinh học) 62: 155-160, 2012).

Sự hoạt động quá mức ở vùng hồi hải mã cũng đã được quan sát ở những bệnh nhân mắc chứng tâm thần phân liệt (Heckers và Konradi, Curr Top Behav Neurosci. (Chủ đề hiện nay về khoa học thần kinh hành vi) 4:529-553, 2010). Mức tăng động có thể liên quan tích cực đến sự nghiêm trọng của các dấu hiệu (Tregellas và cộng sự, Am J Psychiatry (Tạp chí tâm thần học Hoa Kỳ) 171: 549-556, 2014). Sự rối loạn tăng chuyển hóa ở vùng hồi hải mã (cụ thể vùng CA1) liên quan đến sự tiến triển của bệnh ở các cá nhân có nguy cơ, và liên quan đến sự nghiêm trọng ở các bệnh nhân được chẩn đoán mắc chứng tâm thần phân liệt (Schobel và cộng sự, Arch Gen Psych (Hồ sơ về bệnh tâm thần tổng quát), 66:938-946, 2009). Sự hoạt động quá mức này, kết hợp với tính nhạy của các tế bào thần kinh ở vùng hồi hải mã đối với các tổn thương do kích thích do nhiễm độc, có thể dẫn đến sự giảm thể tích vùng hồi hải mã ở những bệnh nhân mắc chứng tâm thần phân liệt. Sự bảo vệ tế bào thần kinh tiền triệu ở các giai đoạn sớm

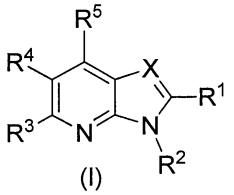
có thể ngăn tiến triển tổn thương (Kaur và Cadenhead,*CurrTopBehavNeurosci(Chủđềhiệnnayvềkhoahọcthầnkinhhànhvi)*, 2010).

Với tầm quan trọng lâm sàng của các thụ thể AMPA, việc nhận diện các hợp chất điều hòa chức năng của thụ thể AMPA đã mở ra một con đường phát triển các loại thuốc điều trị mới khá triển vọng. Các hợp chất đó sẽ được đề xuất trong tài liệu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Bản mô tả đề xuất các hợp chất là các thuốc điều hòa thụ thể AMPA. Theo phương án khác, bản mô tả này đề xuất các hợp chất điều hòa một số thụ thể AMPA phụ thuộc TARP. Các hợp chất trong bản mô tả này phù hợp để điều trị các tình trạng liên quan đến hoạt tính của thụ thể AMPA, và điều trị các tình trạng liên quan đến việc điều hòa chọn lọc hoạt tính của thụ thể AMPA phụ thuộc TARP, từ đó, giúp điều trị các tình trạng như, trong số nhiều loại bệnh và tình trạng, sự dẫn truyền thần kinh bất thường qua các khoảng trống xinap, sự hoạt động quá mức của tế bào thần kinh, sự hoạt động bất thường quá mức hoặc đồng bộ của tế bào thần kinh trong não, độc tính thần kinh (ví dụ, sự thay đổi bất lợi về cấu trúc hay chức năng trong hệ thần kinh, các thay đổi sinh hóa nhỏ và lớn, thoái hóa sợi trục, sự xén bớt hay mọc đọt nhánh tế bào thần kinh, mất hay tái cấu trúc lại các xinap, hoặc sự chết tế bào), tính dễ bị kích thích của tế bào thần kinh trong vùng hồi hải mã, kích thích do nhiễm độc thần kinh, sự hoạt động quá mức ở vùng hồi hải mã, v.v..

Sáng chế đề xuất các phương án chung và phương án ưu tiên, các phương án này được xác định, lần lượt, bởi các điểm yêu cầu bảo hộ độc lập và phụ thuộc trong đơn này, và hợp thành vào đơn này bằng viện dẫn. Một phương án của sáng chế liên quan đến các hợp chất có Công thức (I):



(I)

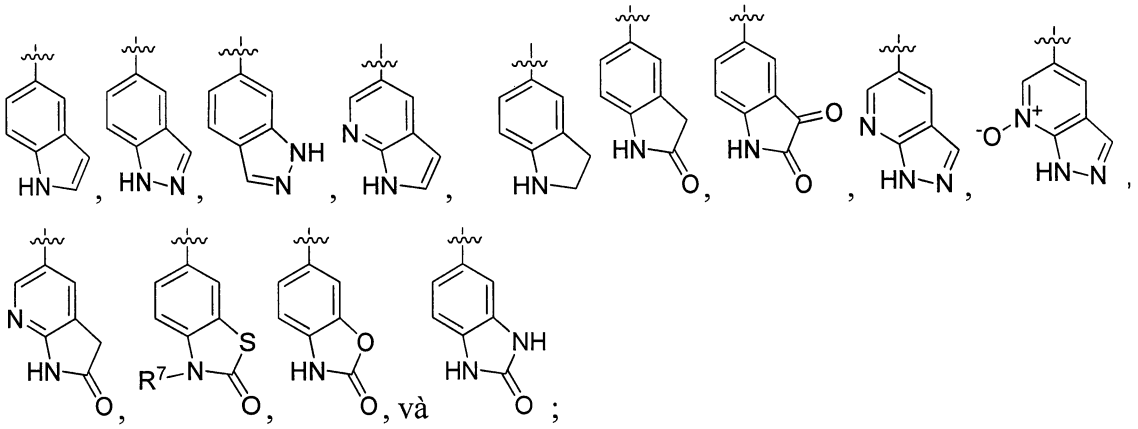
trong đó

X là N hoặc CR^6;

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm gồm có:

H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -$(CH_2)_{1-2}O$-C_{1-5}alkyl, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$C(CH_3)_2OCH_3$, -$CH_2SO_2CH_3$, -C(=O)H, -NH-C_{1-5}alkyl, -N(C_{1-5}alkyl)$_2$, -C(=O)N(H)C_{1-5}alkyl, -C(=O)N(C_{1-5}alkyl)$_2$, -C_{3-8}xycloalkyl, -(CH_2)-C_{3-8}xycloalkyl, -$CH(CH_3)$-C_{3-8}xycloalkyl, -NH-C_{3-8}xycloalkyl, -C(=O)NH-xyclopropyl,-C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, azetiđinyl, phenyl, benzyl, oxetanyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, -CH_2-pyrazinyl, furanyl, thienyl, và pyriđinyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, oxetanyl, azetiđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, pyriđinyl, pyrazinyl, furanyl và thienyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -OH, và -C(=O)OC_{1-5}alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có:



Trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có:^{3}H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=CHCH$_2$OH,-$(CH_2)_3$COH, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -C_{1-5}alkyl, -S-C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$NR^{3a}R^{3b}$, -OH, -$(CH_2)_{1-3}$OH, -CH=CHCH$_2$OH, -C_{3-8}xycloalkyl, piperiđinyl, piperazinyl, morpholinyl, và pyriđyl;

mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H và C_{1-5}alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -CH_3, và -CF_3;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkoxy, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -$NR^{5a}R^{5b}$, azetiđinyl, và morpholinyl; mỗi R^{5a} và R^{5b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có: -C_{1-5}alkyl, và -C_{1-5}haloalkyl;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, $-CHF_2$, và -Br; và

R^7 là H hoặc $-C_{1\text{-}5}$alkyl;

và các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (I).

Các phương án khác cung cấp các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (I), và các chất chuyển hóa hoạt tính dược của các hợp chất có công thức (I).

Trong một số phương án, các hợp chất có công thức (I) là các hợp chất được chọn từ các hợp chất kể trên và sẽ được trình bày hoặc lấy làm ví dụ trong phần mô tả chi tiết dưới đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể không đối quang của các hợp chất có công thức (I), cũng như các muối dược dụng của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các chế phẩm dược bao gồm một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I), các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (I), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (I), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược có công thức (I).

Các chế phẩm dược theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác, các phương án hợp chất của sáng chế được sử dụng hiệu quả làm thuốc điều hòa thụ thể AMPA. Theo đó, sáng chế đề cập tới phương pháp điều hòa hoạt tính thụ thể AMPA, bao gồm khi thụ thể này có mặt trong đối tượng, bao gồm bước cho thụ thể AMPA tiếp xúc với lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I), các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (I), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (I), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược của các hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập tới phương pháp điều trị đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa qua trung gian hoạt tính của thụ thể AMPA, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I), các muối dược

dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (I), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (I), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược của các hợp chất có công thức (I). Phần trình bày chi tiết cũng nêu các phương án bổ sung về các phương pháp điều trị.

Theo phương án khác, phương pháp nghiên cứu các hợp chất được gán nhãn đồng vị trong các nghiên cứu về chuyển hóa (tốt nhất là với ^{14}C), nghiên cứu động lực học phản ứng (với, ví dụ ^{2}H hoặc ^{3}H), các kỹ thuật dò tìm hoặc tạo ảnh [như kỹ thuật chụp xạ hình cắt lớp Positron (Positron emission tomography, PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography, SPECT)] bao gồm các xét nghiệm phân bố mô chất nền hoặc dược phẩm, hoặc trong điều trị xạ trị cho bệnh nhân. Ví dụ, một hợp chất gán nhãn ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được đặc biệt ưu tiên cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT.

Các phương án bổ sung của sáng chế bao gồm các phương pháp tạo các hợp chất có công thức (I), các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (I), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (I), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược có công thức (I).

Mục tiêu của sáng chế này là để vượt qua hoặc cải thiện ít nhất một trong các điểm bất lợi của các phương pháp luận thông thường và/hoặc lĩnh vực kỹ thuật trước đây, hoặc để cung cấp một phương án hiệu quả khác.

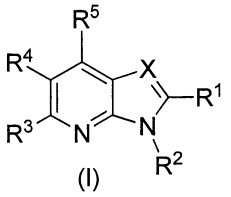
Các phương án, đặc trưng, và lợi ích bổ sung của sáng chế sẽ được hiểu rõ trong phần mô tả chi tiết và trong quá trình thực hiện sáng chế.

Các phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IA), các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (IA), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (IA), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược có công thức (IA). Các phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IE), các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (IE), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (IE), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược có công thức (IE). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm dược, bao gồm một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (IA) hoặc công thức (IE), cũng như các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (IA) hoặc công thức (IE), các tiền dược dược

dụng của các hợp chất có công thức (IA) hoặc công thức (IE), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược có công thức (IA) hoặc công thức (IE). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IA) hoặc công thức (IE), cũng như các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (IA) hoặc công thức (IE), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (IA) hoặc công thức (IE), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược có công thức (IA) hoặc công thức (IE), để điều trị tình trạng bất kỳ được đề cập ở phần trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng, các oxit N, hoặc các solvat của chúng,



(I)

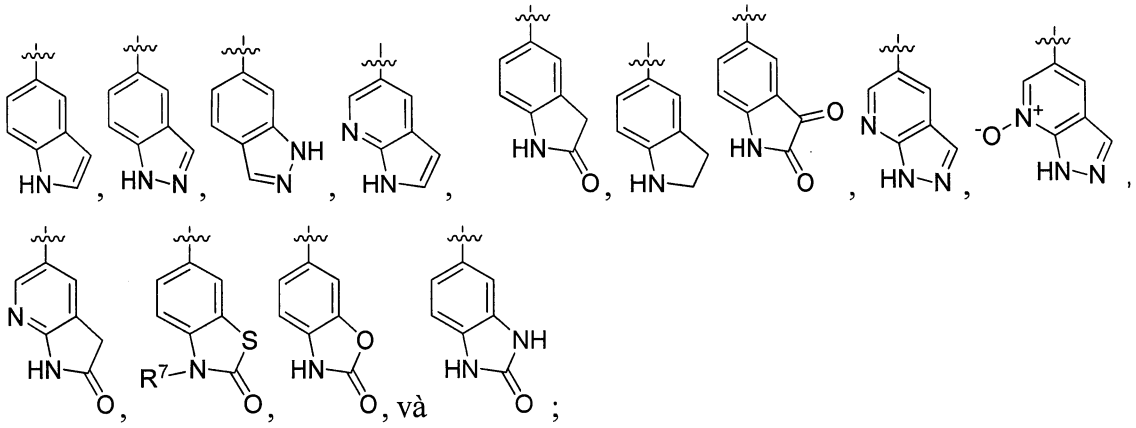
trong đó

X là N hoặc CR^6;

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm gồm có:

H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -$(CH_2)_{1-2}O$-C_{1-5}alkyl, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$C(CH_3)_2OCH_3$, -$CH_2SO_2CH_3$, -C(=O)H, -NH-C_{1-5}alkyl, -N(C_{1-5}alkyl)$_2$, -C(=O)N(H)C_{1-5}alkyl, -C(=O)N(C_{1-5}alkyl)$_2$, -C_{3-8}xycloalkyl, -(CH_2)-C_{3-8}xycloalkyl, -$CH(CH_3)$-C_{3-8}xycloalkyl, -NH-C_{3-8}xycloalkyl, -C(=O)NH-xyclopropyl,-C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, azetiđinyl, phenyl, benzyl, oxetanyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, -CH_2-pyrazinyl, furanyl, thienyl, hoặc pyriđinyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, oxetanyl, azetiđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, pyriđinyl, pyrazinyl, furanyl và thienyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -OH, và -C(=O)OC_{1-5}alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có:



trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có: ^3H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=$CHCH_2OH$,-$(CH_2)_3COH$, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -C_{1-5}alkyl, -S-C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$NR^{3a}R^{3b}$, -OH, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -CH=$CHCH_2OH$, -C_{3-8}xycloalkyl, piperiđinyl, piperazinyl, morpholinyl, và pyriđyl;

mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H và C_{1-5}alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, $-CH_3$, và $-CF_3$;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkoxy, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -$NR^{5a}R^{5b}$, azetiđinyl, và morpholinyl; mỗi R^{5a} và R^{5b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có: -C_{1-5}alkyl, và -C_{1-5}haloalkyl; và

R^6 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, $-CHF_2$, và -Br; và

R^7 là H hoặc -C_{1-5}alkyl.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó X là N.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó X là CR^6.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 là H.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, -$(CH_2)_3$-OH, -$C(CH_3)_2OCH_3$, -$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}alkyl, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$CH_2SO_2CH_3$, -NH-C_{1-5}alkyl, -N(C_{1-5}alkyl)$_2$, -C(=O)N(H)C_{1-5}alkyl, hoặc -C(=O)N(C_{1-5}alkyl)$_2$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_3$-OH, -$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}alkyl, -$C(CH_3)_2OCH_3$, hoặc -$CH(CH_3)OCH_3$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là -C_{3-8}xycloalkyl, -(CH_2)-C_{3-8}xycloalkyl, -$CH(CH_3)$-C_{3-8}xycloalkyl, NH-C_{3-8}xycloalkyl, -C(=O)NH-xyclopropyl, -C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, azetiđinyl, phenyl, benzyl, oxetanyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, -CH_2-pyrazinyl, furanyl, thienyl, hoặc pyriđinyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, oxetanyl, azetiđinyl, và pyriđinyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -OH, và -C(=O)OC_{1-5}alkyl.

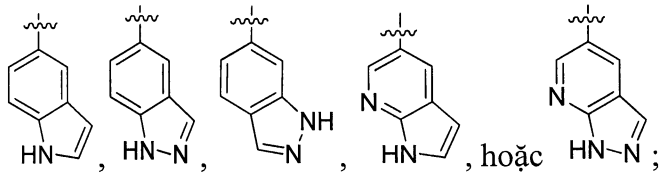
Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-floxyclopropyl, 3-floxyclobutyl, xyclopropanol, 2-furyl, 3-metyloxetan-3-yl, 2-tetrahyđrofuran-3-yl, tetrahyđropyran-4-yl, 2-thienyl, xyclopentylmetyl, pyrazin-2-ylmetyl, -C(=O)NH-xyclopropyl, -C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, hoặc NH-xyclohexyl.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, -CH_2-phenyl, hoặc pyriđyl, trong đó mỗi phenyl, -CH_2-phenyl, hoặc pyriđyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, và -OH.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl, 2-clophenyl, 4-flophenyl, 4-(điflometyl)phenyl, 4-(triflometyl)phenyl, 4-(triflometoxy)phenyl, 4-flo-3-metyl-phenyl, *p*-tolyl, *m*-tolyl, pyriđyl, 2-clo-4-pyriđyl, 2-bromo-4-pyriđyl, 2-flo-4-pyriđyl, 2-[^{19}F]flo-4-pyriđyl, 2-[^{18}F]flo-4-pyriđyl,5-flo-2-pyriđyl, 6-flo-3-pyriđyl, hoặc pyriđin-2-ol.

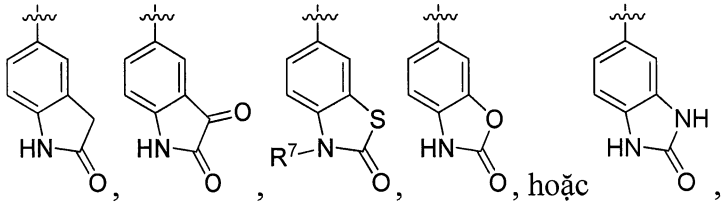
Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5},haloalkyl, hoặc -C_{3-8}xycloalkyl, trong đó -C_{3-8}xycloalkyl tùy ý được thế bằng halo.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là



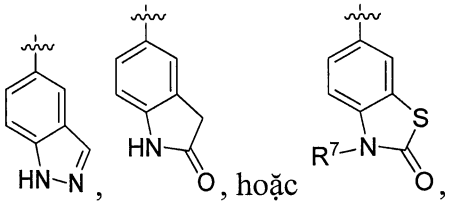
trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=CHCH$_2$OH, -(CH$_2$)$_3$COH, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là



trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=CHCH$_2$OH, -(CH$_2$)$_3$COH, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl; và R^7 là H hoặc -CH$_3$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là



trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=CHCH$_2$OH, -(CH$_2$)$_3$COH, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl; và R^7 là H hoặc -CH$_3$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là 1H-inđazol-3-ol, 1H-inđazol-5-yl, 1H-inđazol-6-yl, 3-bomo-1H-inđazol-5-yl, 3-flo-1H-inđazol-5-yl, 1H-inđazol-3-cacbonitril, (E)-3-(1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol, (1H-inđazol-7-yl)propan-1-ol, 4-clo-1H-inđazol-6-yl, 4-metyl-1H-inđazol-6-yl, 7-bromo-1H-inđazol-5-yl, 7-phenyl-1H-inđazol-5-yl, 7-propyl-1H-inđazol-5-yl, 5-metyl 1H-inđazol-7-carboxylat, *tert*-butyl 1H-inđazol-1-carboxylat, 1H-inđol-5-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl, hoặc 1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là inđolin-2-on, 7-metyl-inđolin-2-on, 7-flo-inđolin-2-on, 7-clo-inđolin-2-on, inđolin-2,3-đion, 1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on, 1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on, 3H-1,3-benzoxazol-2-on, 4-flo-3H-1,3-benzoxazol-2-on, 4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-on, 3H-1,3-benzothiazol-2-on, 4-metyl-3H-1,3-benzothiazol-2-on, 3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on, hoặc 4-clo-3H-1,3-benzothiazol-2-on.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là 1H-inđazol-3-ol, 1H-inđazol-5-yl, 3-bomo-1H-inđazol-5-yl, 3-flo-1H-inđazol-5-yl, 1H-inđazol-3-cacbonitril, (E)-3-(1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol, (1H-inđazol-7-yl)propan-1-ol, 7-bromo-1H-inđazol-5-yl, 7-phenyl-1H-inđazol-5-yl, 7-propyl-1H-inđazol-5-yl, 5-metyl 1H-inđazol-7-carboxylat, *tert*-butyl 1H-inđazol-1-carboxylat, inđolin-2-on, 7-metyl-inđolin-2-on, 7-flo-inđolin-2-on, 7-clo-inđolin-2-on, 3H-1,3-benzothiazol-2-on, 4-metyl-3H-1,3-benzothiazol-2-on, 3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on, hoặc 4-clo-3H-1,3-benzothiazol-2-on.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -OCH_3, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, hoặc -OH.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^4 là H, flo hoặc -CH_3.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^5 là H, -OH, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, hoặc -C_{1-5}haloalkoxy.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^5 là H.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 là H.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^7 là H.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là H, -C_{1-5}alkyl, và -C_{1-5}haloalkyl; R^4 là H, -CH_3, hoặc F; và R^5 là H.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^4 là H; R^3 là H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc -C_{1-5}alkoxy; và R^5 là H, -CH_3, -CHF_2, -$CH(CH_3)_2$, -OH, -$N(CH_3)CH_2CH_2F$, -$N(CH_3)_2$, -O-CH_2CH_2F, -OCH_3, morpholinyl, hoặc azetiđinyl.

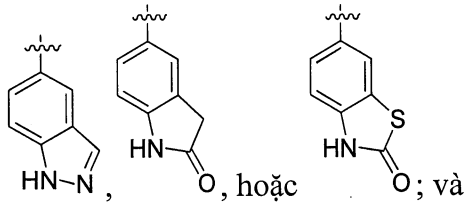
Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^5 là H; R^4 là H; và R^3 là H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CF_2H$, hoặc $-CF_2CH_3$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là N;

R^1 là H, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, C_{1-5}alkoxy, phenyl, hoặc C_{3-8}xycloalkyl, trong đó xycloalkyl và phenyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế halo;

R^2 là



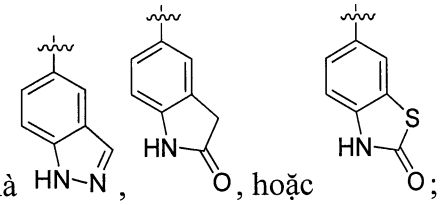
, , hoặc ; và

R^3 là H, C_{1-5}alkyl, hoặc C_{1-5}haloalkyl.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là CR^6, trong đó R^6 là H;

R_1 là H, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, C_{1-5}alkoxy, phenyl, hoặc C_{3-8}xycloalkyl, trong đó xycloalkyl và phenyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế halo;

R_2 là 

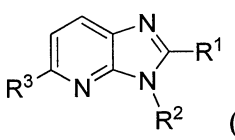
, , hoặc ;

mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng halo, và $-C_{1-5}$alkyl;

R^3 là H, C_{1-5}alkyl, hoặc C_{1-5}haloalkyl; và

R^4 là H.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) có công thức (IA):

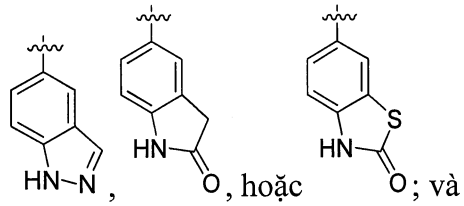


(IA)

trong đó

R^1 là C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, C_{1-5}alkoxy, phenyl, hoặc C_{3-8}xycloalkyl, trong đó C_{3-8}xycloalkyl và phenyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế halo;

R^2 là

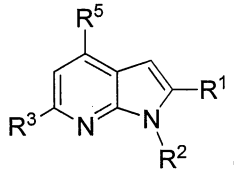


; và

R^3 là H, C_{1-5}alkyl, hoặc C_{1-5}haloalkyl;

và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (IA).

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) có công thức (IE):



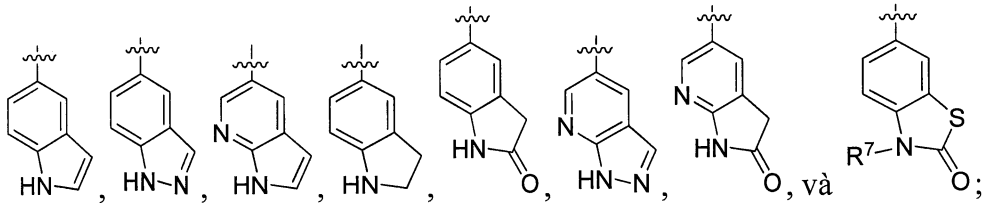
(IE)

trong đó

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm gồm có:

H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -$(CH_2)_{1-2}O$-C_{1-5}alkyl, -$CH(CH_3)OCH_3$, hoặc -C(=O)H, -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, và tetrahyđrofuranyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, và tetrahyđrofuranyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế halo;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có:



trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có: halo, và -C_{1-5}alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, và -C_{1-5}alkoxy;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có: H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$NR^{5a}R^{5b}$, azetiđinyl, và morpholinyl; mỗi R^{5a} và R^{5b} một cách độc lập, đều là -C_{1-5}alkyl; và

R^7 là H;

và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (IE).

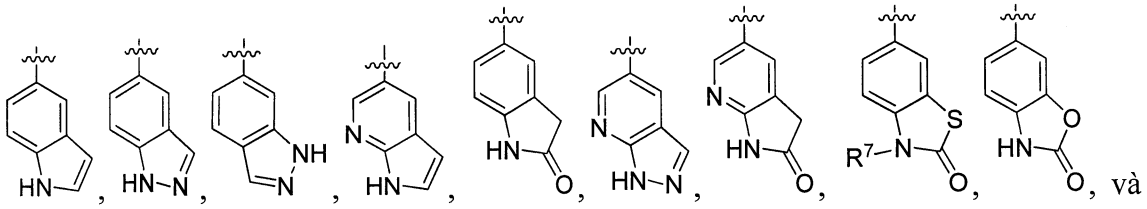
Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) có công thức (IE):

trong đó:

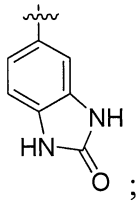
R^1 là thành phần được chọn từ nhóm gồm có:

-C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, -$C(CH_3)_2OCH_3$, -$CH_2SO_2CH_3$, -C(=O)H, -NH-C_{1-5}alkyl, -$N(C_{1-5}alkyl)_2$, -C(=O)N(H)C_{1-5}alkyl, hoặc -$C(=O)N(C_{1-5}alkyl)_2$, -(CH_2)-C_{3-8}xycloalkyl, -$CH(CH_3)$-C_{3-8}xycloalkyl, -NH-C_{3-8}xycloalkyl, -C(=O)NH-xyclopropyl,-C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, azetiđinyl, phenyl, benzyl, oxetanyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, -CH_2-pyrazinyl, furanyl, thienyl, hoặc pyriđinyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, oxetanyl, azetiđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, pyriđinyl, pyrazinyl, furanyl và thienyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -OH, và -C(=O)OC_{1-5}alkyl; và

R^2 được chọn từ nhóm gồm có:



và



;

trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có: ^3H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=$CHCH_2OH$,-$(CH_2)_3COH$ và C(=O)OC_{1-5}alkyl.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất được trình bày dưới đây trong Bảng 1.

Bảng 1.

Ví dụ	Tên hợp chất
1	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
2	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
3	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
4	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
5	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
6	5-[2-(4-flophenyl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
7	5-clo-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
8	2-(2-clophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
9	3-(1H-inđazol-5-yl)-6-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
10	5-clo-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
11	5-clo-2-xyclopentyl-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
12	*tert*-butyl 5-(5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđazol-1-carboxylat;
13	3-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
14	6-[2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
15	6-(5-flo-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
16	6-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
17	6-(5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
18	6-(5-metoxy-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
19	6-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
20	6-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
21	5-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on;
22	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
23	5-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
24	6-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
25	6-(2-phenylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
26	3-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
27	6-[2-(4-flophenyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
28	6-[2-(6-flo-3-pyriđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
29	6-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
30	6-[5-flo-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
31	6-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
32	6-(5-bromo-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
33	5-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
34	5-(2-phenylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;
35	5-[2-(4-flophenyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
36	5-[2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
37	5-[5-flo-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
38	5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
39	6-[2-xyclopentyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
40	6-[2-xyclohexyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
41	6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
42	6-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
43	2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
44	6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
45	6-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
46	6-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
47	5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
48	5-[2-xyclohexyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
49	5-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
50	5-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
51	5-[2-isobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
52	(triệt quang)- 5-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
53	5-[5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
54	5-[2-(xyclopentylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
55	5-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
56	5-[2- benzyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
57	5-[2-(pyrazin-2-ylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
58	2-xyclopentyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
59	2-*tert*-butyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
60	5-[2-xyclopentyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
61	5-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
62	4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;
63	5-[2-(4-flophenyl)-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
64	6-[2-phenyl-5-(1-piperiđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
65	6-(5-morpholino-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
66	6-[5-(đimetylamino)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
67	6-(5-(điflometyl)-2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;
68	6-[2-[4-(điflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
69	6-[7-(điflometyl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
70	6-(7-isopropyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
71	6-(2-(4-flophenyl)-5-(hyđroxymetyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;
72	6-(2-(4-flophenyl)-7-hyđroxy-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;
73	5-(2-(3-hyđroxypropyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;
74	5-(2-xyclobutyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;
75	5-(2-etyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
76	5-[2-(3-metyloxetan-3-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
77	5-[2-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
78	2-xyclobutyl-5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
79	5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
80	6-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
81	Azetiđin-1-yl-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]metanon;
82	6-[5-amino-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
83	5-[2-(1-etylpropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
84	5-(2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;
85	3-(1H-inđazol-5-yl)-N-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;
86	5-xyclopropyl-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
87	5-(2-xyclopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;
88	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
89	3-(1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
90	2-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
91	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(2-thienyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
92	2-(2-furyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
93	5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
94	5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
95	5-(5-clo-2-xyclopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;
96	(triệt quang)-5-[2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
97	5-[2-(2,2-đimetylpropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
98	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
99	5-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
100	(triệt quang)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
101	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
102	(triệt quang)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
103	2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
104	2-xyclopentyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
105	2-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
106	5-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on;
107	6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
108	2-*tert*-butyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
109	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
110	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
111	6-(5-hyđroxy-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
112	2-(4-flophenyl)-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
113	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
114	2-etoxy-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
115	1-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]xyclopropanol;
116	2-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
117	(R/S)-2-(1-floetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
118	5-*tert*-butyl-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
119	2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
120	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
121	2-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
122	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(m-tolyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
123	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(p-tolyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
124	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
125	5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
126	3-(1H-inđazol-5-yl)-N,N-đimetyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;
127	3-(1H-inđazol-5-yl)-N-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;
128	N-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;
129	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
130	N-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-amin;
131	N-xyclohexyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-amin;
132	6-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
133	6-(2-xyclobutyl-5-metyl-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
134	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
135	6-(2-xyclopropyl-7-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
136	6-(2-xyclopropyl-5-metyl-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
137	5-clo-2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
138	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
139	5-[5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
140	5-[2-xyclopropyl-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
141	5-[5-(điflometyl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
142	6-[5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
143	6-(2-xyclopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
144	6-(2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
145	6-(2-xyclobutyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
146	5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
147	2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
148	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
149	2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
150	6-[2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
151	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
152	2-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
153	5-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
154	5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
155	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)-5-metylsulfanyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
156	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-ol;
157	2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
158	6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
159	6-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
160	6-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
161	(R/S)-6-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
162	6-[2-(etoxymetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
163	6-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
164	5-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
165	2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
166	5-[2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
167	(R)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
168	(S)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
169	2-(5-flo-2-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
170	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
171	5-*tert*-butyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
172	3-(1H-inđazol-5-yl)-N-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;
173	[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]-pyroliđin-1-yl-metanon;
174	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
175	4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;
176	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin;
177	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-[4-(triflometoxy)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin;
178	5-[2-[4-(triflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
179	*tert*-butyl 3-[3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]azetiđin-1-carboxylat;
180	5-[2-(azetiđin-3-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
181	5-(2,5-đimetylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;
182	2-xyclopentyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-piperazin-1-yl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
183	Metyl 3-[3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]propanoat;
184	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
185	6-(2-xyclobutyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on;
186	3-(7-^{3}H-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
187	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
188	3-(7-phenyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
189	2,5-bis(triflometyl)-3-(7-vinyl-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
190	6-(5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;
191	3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
192	5-clo-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
193	5-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
194	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
195	2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
196	2-etoxy-3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
197	2-xyclopropyl-3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
198	2-isopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
199	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
200	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
201	3-(1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
202	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
203	7-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
204	3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
205	3-(7-oxiđo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-7-ium-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
206	6-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
207	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
208	5-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
209	5-(2-etyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2,3-đion;
210	5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
211	5-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
212	2,5-bis(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
213	2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
214	N-(2-floetyl)-2-isopropyl-N-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-amin;
215	5-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2,3-đion;
216	Metyl 3-[3-(2,3-đioxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]propanoat;
217	2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
218	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-(2-floetoxy)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
219	(E)-3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol;
220	3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)propan-1-ol;
221	3-(7-propyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
222	(E)-3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)prop-2-en-1-ol;
223	3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)propan-1-ol;
224	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-propyl-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
225	4-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]pyriđin-2-ol;
226	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
227	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
228	5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
229	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
230	6-[7-morpholino-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
231	4-[3-(1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;
232	2-(1,1-điflopropyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
233	6-[2-(1,1,2,2,2-pentafloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
234	6-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
235	6-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
236	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
237	3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
238	5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
239	6-[2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
240	6-[2-etoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
241	2-metoxy-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
242	2-etoxy-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
243	5-[2-etoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
244	5-[2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
245	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(metylsulfonylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
246	2-(3-floxyclobutyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
247	2-(3-floxyclobutyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
248	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
249	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
250	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
251	2-(1-metoxy-1-metyl-etyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
252	2-(1,1-đifloetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
253	2-(1-flo-1-metyl-etyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
254	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-flo-1-metyl-etyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
255	2-xyclopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
256	(*R)-2-(1-floetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
257	(*S)-2-(1-floetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
258	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floxyclopropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
259	2-(1-floxyclopropyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
260	3-(1H-inđazol-5-yl)-N-isopropyl-N-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;
261	2-(2-clo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
262	2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
263	5-(điflometyl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
264	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
265	3-(4-clo-1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
266	6-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
267	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
268	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
269	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
270	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
271	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-clo-inđolin-2-on;
272	7-clo-5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
273	5-(điflometyl)-2-isopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
274	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
275	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;
276	5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;
277	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
278	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
279	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-flo-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
280	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
281	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-metyl-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
282	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-clo-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
283	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-flo-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
284	Metyl 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-7-carboxylat;

Ví dụ	Tên hợp chất
285	Metyl 5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-7-carboxylat;
286	2-(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
287	5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;
288	5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-flo-inđolin-2-on;
289	3-(4-metyl-1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
290	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
291	3-(1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
292	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;
293	3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
294	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
295	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-3-cacbonitril;
296	5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-3-ol;
297	6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
298	3-(3-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
299	7-clo-5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
300	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-flo-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
301	5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;
302	2-isopropyl-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
303	2-isopropyl-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
304	3-(7-alyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
305	3-(7-(prop-1-en-2-yl)-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
306	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
307	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
308	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
309	7-metyl-5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
310	5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;
311	2-isopropyl-3-(4-metyl-1H-inđazol-6-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
312	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
313	7-clo-5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
314	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
315	2-etyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
316	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
317	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
318	7-metyl-5-[2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;
319	2-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
320	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(2-pyriđyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
321	2-xyclopropyl-5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
322	5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
323	5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
324	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
325	5-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-flo-inđolin-2-on;
326	5-(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
327	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
328	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
329	5-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;
330	(1-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanol;
331	7-metyl-5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
332	5-(2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-1H-inđazol;
333	1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;
334	5-[6-(điflometyl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;
335	1-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
336	5-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;
337	6-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;
338	7-clo-5-(2-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
339	1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-ol;
340	3-(điflometyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
341	6-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
342	5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
343	2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin;
344	2-(4-flophenyl)-1-inđolin-5-yl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;
345	2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
346	5-[3-bromo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
347	5-[2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
348	6-flo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
349	5-[3-bromo-6-flo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
350	5-[6-flo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
351	1-(1H-inđol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
352	5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
353	7-metyl-5-(2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
354	5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1H-inđazol;
355	6-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;
356	1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;
357	7-clo-5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
358	5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;
359	5-(2-xyclopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;
360	5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
361	7-flo-5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
362	7-flo-5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
363	7-flo-5-(2-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
364	7-flo-5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
365	(RS)-7-flo-5-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
366	7-flo-5-[2-(metoxymetyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
367	5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;
368	(RS)-5-[2-(1-metoxyetyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;
369	7-flo-5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
370	2-isopropyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
371	2-(3-flopropyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
372	1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-flopropyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
373	2-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
374	1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
375	2-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
376	5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin;
377	1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
378	7-metyl-5-(6-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
379	7-flo-5-(6-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
380	5-(2-xyclopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;
381	2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;
382	5-[2-(4-flophenyl)-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
383	5-[6-clo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
384	5-[2-(4-flophenyl)-6-metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
385	6-clo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
386	6-*tert*-butoxy-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
387	2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
388	1-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
389	5-[3-bromo-2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
390	6-metyl-2-phenyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
391	2-isopropyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
392	2-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;
393	5-(3-bromo-6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;
394	5-[3-bromo-2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;
395	5-[3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;
396	5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
397	5-[2-phenyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
398	5-[2-(4-flophenyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

Ví dụ	Tên hợp chất
399	5-[2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;
400	5-(6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;
401	5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;
402	5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;
403	5-(2-etylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;
404	(*R)-2-(sec-butyl)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
405	(*S)-2-(sec-butyl)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
406	(*R)-2-(sec-butyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
407	(*S)-2-(sec-butyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
408	(*R)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
409	(*S)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
410	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
411	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(xyclopropylmetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
412	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-propyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
413	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(metoxymetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
414	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isobutyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
415	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-metoxy-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
416	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
417	2-(1,1-điflopropyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
418	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
419	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,6-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
420	5-(5-flo-2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;
421	5-(6-(điflometyl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;
422	1-(7-metyl-2-oxoinđolin-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbalđehyt;
442	2-(2-clo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
443	2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;
445	2-(2-[^{19}f]flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin; và
446	2-(2-[^{18}f]flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Phương án khác của sáng chế là hợp chất được trình bày dưới đây trong Bảng 2.

Bảng 2.

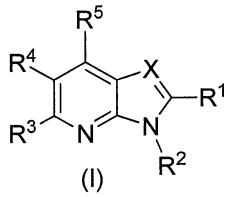
Ví dụ	Tên hợp chất
423	3-(7-etyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
424	3-(7-isopropyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
425	5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-cacbonitril;
426	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-6-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
427	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-metyl-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
428	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
429	7-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Ví dụ	Tên hợp chất
430	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-7-metyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
431	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-metoxy-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
432	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-xyclopropyletyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
433	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-metylxyclopropyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;
434	3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-metylxyclopropyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin;
435	3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-metoxyetyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin;
436	6-clo-3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin;
437	3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin;
438	5-(4-(đimetylamino)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;
439	5-(4-(azetiđin-1-yl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;
440	5-(4-metoxy-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;
441	5-(2,4-đimetyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;

và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng.

Phương án khác của sáng chế là chế phẩm dược bao gồm:

(A) lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I):



(I)

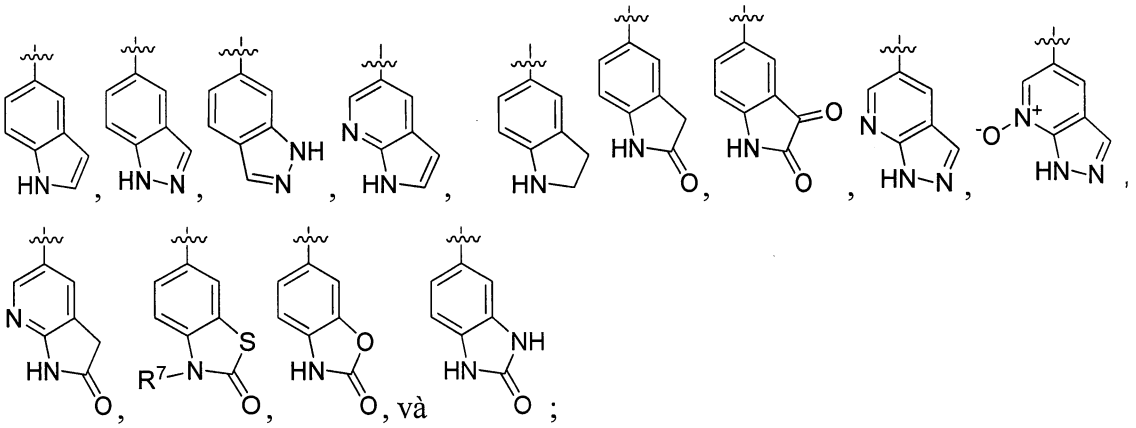
trong đó

X là N hoặc CR^6;

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm gồm có:

H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -$(CH_2)_{1-2}O$-C_{1-5}alkyl, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$C(CH_3)_2OCH_3$, -$CH_2SO_2CH_3$, -C(=O)H, -NH-C_{1-5}alkyl, -$N(C_{1-5}alkyl)_2$, -C(=O)N(H)C_{1-5}alkyl, -$C(=O)N(C_{1-5}alkyl)_2$, -C_{3-8}xycloalkyl, -(CH_2)-C_{3-8}xycloalkyl, -$CH(CH_3)$-C_{3-8}xycloalkyl, -NH-C_{3-8}xycloalkyl, -C(=O)NH-xyclopropyl,-C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, azetiđinyl, phenyl, benzyl, oxetanyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, -CH_2-pyrazinyl, furanyl, thienyl, và pyriđinyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, oxetanyl, azetiđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, pyriđinyl, pyrazinyl, furanyl và thienyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -OH, và -$C(=O)OC_{1-5}$alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có:



Trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có:^{3}H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=$CHCH_2OH$,- $(CH_2)_3COH$, $C(=O)OC_{1-5}$alkyl, và phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -C_{1-5}alkyl, -S-C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$NR^{3a}R^{3b}$, -OH, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -$CH=CHCH_2OH$, -C_{3-8}xycloalkyl, piperiđinyl, piperazinyl, morpholinyl, và pyriđyl;

mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H và C_{1-5}alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -CH_3, và -CF_3;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkoxy, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -$NR^{5a}R^{5b}$, azetiđinyl, và morpholinyl; mỗi R^{5a} và R^{5b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có: -C_{1-5}alkyl, và -C_{1-5}haloalkyl;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, $-CHF_2$, và –Br; và

R^7 là H hoặc $-C_{1-5}$alkyl;

và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (I);

và (B) ít nhất một tá dược dược dụng.

Phương án khác của sáng chế là chế phẩm dược bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (IA), và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (IA), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (IA), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược có công thức (IA); và ít nhất một tá dược dược dụng.

Phương án khác của sáng chế là chế phẩm dược bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (IE), và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (IE), các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (IE), và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược có công thức (IE); và ít nhất một tá dược dược dụng.

Phương án khác của sáng chế là chế phẩm dược bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có trong Bảng 1, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các hợp chất có trong Bảng 1, các tiền dược dược dụng của các hợp chất có trong Bảng 1, và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược của Bảng 1; và ít nhất một tá dược dược dụng.

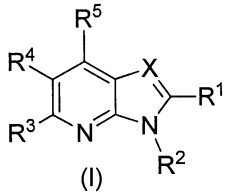
Phương án khác của sáng chế là chế phẩm dược bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có trong Bảng 2, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các hợp chất có trong Bảng 2, các tiền dược dược dụng của các hợp chất có trong Bảng 2, và các chất chuyển hóa có hoạt tính dược của Bảng 2; và ít nhất một tá dược dược dụng.

Đồng thời sáng chế còn bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể không đối quang của các hợp chất có công thức (I), (cũng như công thức (IA) và (IE)). Đồng thời sáng chế còn bao gồm các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các hợp chất có công thức (I), (cũng như công thức (IA) và (IE)). Đồng thời sáng chế còn bao gồm các tiền dược dược dụng của các hợp chất có công thức (I), (cũng như

công thức (IA) và (IE)), và các chất chuyển hóa hoạt tính dược của các hợp chất có công thức (I), (cũng như công thức (IA) và (IE)).

Đồng thời sáng chế còn bao gồm các biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức (I), (cũng như công thức (IA) và (IE)), ví dụ như các hợp chất được đoteri hóa của các hợp chất có công thức (I). Đồng thời sáng chế còn bao gồm các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của các biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức (I), (cũng như công thức (IA) và (IE)). Đồng thời sáng chế còn bao gồm các tiền dược dược dụng của các biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức (I), (cũng như công thức (IA) và (IE)), và các chất chuyển hóa hoạt tính dược của các biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức (I), (cũng như công thức (IA) và (IE)).

Phương án khác của sáng chế là phương pháp điều trị đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa qua trung gian hoạt tính của thụ thể AMPA, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó

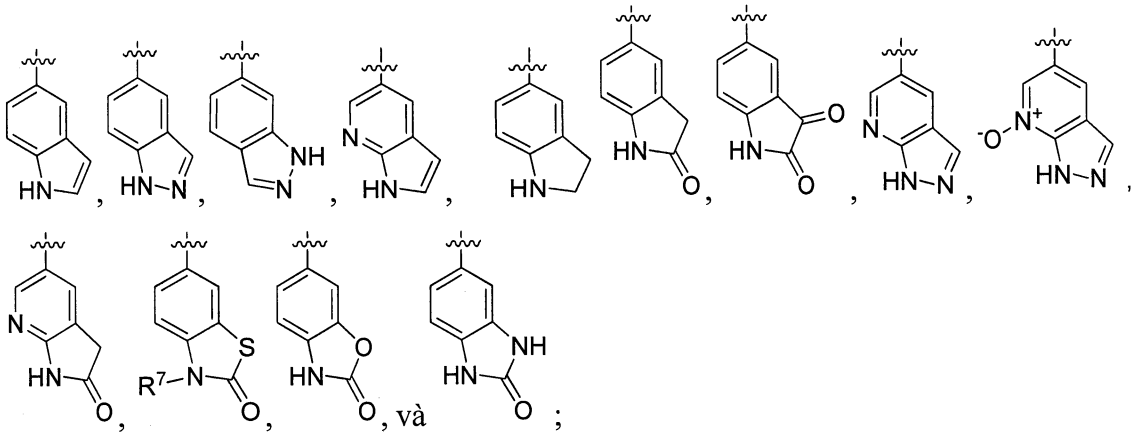
X là N hoặc CR^6;

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm gồm có:

H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -$(CH_2)_{1-2}O$-C_{1-5}alkyl, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$C(CH_3)_2OCH_3$, -$CH_2SO_2CH_3$, -C(=O)H, -NH-C_{1-5}alkyl, -$N(C_{1-5}alkyl)_2$, -C(=O)N(H)C_{1-5}alkyl, -$C(=O)N(C_{1-5}alkyl)_2$, -C_{3-8}xycloalkyl, -(CH_2)-C_{3-8}xycloalkyl, -$CH(CH_3)$-C_{3-8}xycloalkyl, -NH-C_{3-8}xycloalkyl, -C(=O)NH-xyclopropyl,-C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, azetiđinyl, phenyl, benzyl, oxetanyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, -CH_2-pyrazinyl, furanyl, thienyl, và pyriđinyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, oxetanyl, azetiđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, pyriđinyl, pyrazinyl, furanyl và thienyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập

bằng 1-3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -OH, và -C(=O)OC_{1-5}alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có:



trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có: ^{3}H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=CHCH$_2$OH,-$(CH_2)_3$COH, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -C_{1-5}alkyl, -S-C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$NR^{3a}R^{3b}$, -OH, -$(CH_2)_{1-3}$OH, -CH=CHCH$_2$OH, -C_{3-8}xycloalkyl, piperiđinyl, piperazinyl, morpholinyl, và pyriđyl;

mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H và C_{1-5}alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -CH_3, và -CF_3;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkoxy, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -$NR^{5a}R^{5b}$, azetiđinyl, và morpholinyl; mỗi R^{5a} và R^{5b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có: -C_{1-5}alkyl, và -C_{1-5}haloalkyl;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, -CHF_2, và -Br; và

R^7 là H hoặc -C_{1-5}alkyl;

và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng.

Phân lớp AMPA của các thụ thể glutamat là các kênh ion cổng glutamat được biểu hiện chủ yếu trên các màng sau xinap của các xinap kích thích trong hệ thần kinh trung ương. Nhóm thụ thể AMPA là các tetrame gồm các tiểu phần. Động vật có vú biểu hiện bốn tiểu phần thụ thể AMPA, được gọi là GluA1-GluA4. Trong môi trường tự nhiên của

chúng, các tetrame GluA tạo lỗ trực tiếp hoặc gián tiếp liên kết với nhiều protein hỗ trợ. Các loại protein khác nhau có thể tham gia trong các phức thụ thể AMPA đã làm tăng đáng kể khả năng của nơron tế bào thần kinh trong việc điều chỉnh các đặc tính phản xạ của các xinap của nó.

Các thụ thể AMPA làm trung gian cho phần lớn các hoạt động dẫn truyền thần kinh nhanh qua các khoảng trống xinap. Tuy nhiên, do hoạt động của thụ thể AMPA có mặt ở khắp nơi trong CNS, sự đối kháng toàn thể sẽ ảnh hưởng hầu hết các vùng của CNS, dẫn đến các tác dụng không mong muốn, như thất điều, giảm đau, và/hoặc hoa mắt, các chứng này là các dấu hiệu chung do tất cả các chất đối kháng thụ thể AMPA toàn thể đã biết gây ra.

Để tránh được các vấn đề về tác dụng phụ như đã nêu ở phần trên, sáng chế sau đây đưa ra đề xuất là sự điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8 giúp cung cấp các loại thuốc điều trị hiệu quả, đồng thời tránh được hoặc giảm được các tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng các thuốc điều biến thụ thể AMPA không chọn lọc. TARP γ8 được biểu hiện chủ yếu trong vùng hồi hải mã và vỏ não, trong khi TARP γ2 chủ yếu được biểu hiện tại tiểu não. Trong một phương án, sự điều hòa chọn lọc TARP γ8 có thể tránh được sự điều hòa các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ2, là loại chiếm ưu thế hơn trong tiểu não, từ đó làm giảm tác dụng phụ liên quan đến sự đối kháng AMPA toàn thể (không phụ thuộc TARP/không chọn lọc).

Ví dụ, sự điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8 được dự kiến là phương án điều trị chống co giật/động kinh hiệu quả với việc giảm được các tác dụng phụ (ví dụ, giảm đau, thất điều, và/hoặc hoa mắt), liên quan đến các chất đối kháng AMPA toàn thể (không phụ thuộc TARP/không chọn lọc). Tương tự, sự giảm tính dễ bị kích thích quá mức trong vùng hồi hải mã, bằng cách điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8 có thể dẫn đến việc bình thường hóa các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt, và nó có thể bảo vệ tránh được sự giảm thể tích vùng hồi hải mã. Trong ví dụ khác, sự làm suy giảm chọn lọc tính dễ bị kích thích của vùng hồi hải mã, bằng cách điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8, có thể mang lại lợi ích điều trị cho các bệnh nhân mắc chứng rối loạn lưỡng cực. Tương tự, việc điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8 bên trong vùng hồi hải mã có thể làm giảm lo âu một cách hiệu quả.

Theo đó, bản mô tả này cung cấp các hợp chất là các thuốc điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8. Các hợp chất là các thuốc điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8 làm giảm nhẹ và/hoặc loại bỏ các tác dụng phụ (ví dụ, giảm đau, thất điều, và/hoặc hoa mắt) của các thuốc điều hòa AMPA toàn thể (không phụ thuộc TARP/không chọn lọc).

Trong một số phương án, bản mô tả này cung cấp các hợp chất giúp điều hòa chọn lọc hoạt tính của các phức bao gồm các thụ thể GluA1 liên kết với protein TARP γ8.

Trong một phương án, việc điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8 chỉ sự đối kháng chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8. Theo phương án khác, việc điều hòa chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8 chỉ sự ức chế một phần chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8. Theo phương án khác, việc đối kháng chọn lọc các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8 chỉ sự điều biến hoạt tính âm các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8.

Sáng chế đề cập tới các phương pháp sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều trị các đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng qua trung gian hoạt tính của thụ thể AMPA. Các phương pháp này được thực hiện bằng cách cho đối tượng sử dụng hợp chất của sáng chế. Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được chọn lọc để điều hòa các phức thụ thể AMPA liên kết với TARP γ8.

Bệnh, rối loạn hoặc tình trạng qua trung gian thụ thể AMPA bao gồm và không giới hạn trong các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng như chứng thiếu máu não, chấn thương đầu, tổn thương tủy sống, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), chứng múa giật Huntington, rối loạn thần kinh do AIDS, động kinh, rối loạn tâm thần, rối loạn vận động, đau, liệt cứng, rối loạn thần kinh do độc tố trong thực phẩm, các bệnh thoái hóa thần kinh, các bệnh tâm thần khác nhau, đau mãn tính, đau nửa đầu, đau do ung thư và bệnh thần kinh đái tháo đường, viêm não, viêm não tủy rải rác cấp tính, bệnh lý đa dây thần kinh mất myelin cấp tính (hội chứng Guillain Barre), bệnh lý đa dây thần kinh mất myelin gây viêm mãn tính, xơ cứng rải rác, bệnh Marchifava-Bignami, tiêu myelin trung tâm cầu não, hội chứng Devic, bệnh Balo, bệnh tủy do HIV hoặc HTLV, bệnh lý não chất trắng đa ổ tiến

triển, chứng rối loạn mất myelin thứ phát (ví dụ, lupus ban đỏ thần kinh trung ương, viêm nút đa động mạch, hội chứng Sjogren, bệnh sarcoid, viêm mạch máu não phân lập, v.v.), tâm thần phân liệt, chứng trầm cảm, và rối loạn lưỡng cực. Trong một số phương án, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng qua trung gian thụ thể AMPA là trầm cảm, rối loạn lo âu, trầm cảm lo âu, rối loạn stress sau sang chấn, động kinh, tâm thần phân liệt, tâm thần phân liệt tiền triệu, hoặc rối loạn nhận thức.

Trong một nhóm các phương án, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng qua trung gian thụ thể AMPA là tình trạng liên quan đến tính dễ bị kích thích quá mức trong vùng hồi hải mã. Trong một phương án, bản mô tả cung cấp các phương pháp làm giảm chọn lọc hoạt động của vùng hồi hải mã trong não bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Trong một phương án, bản mô tả cung cấp các phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng qua trung gian thụ thể AMPA là bệnh trầm cảm bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Trong bản mô tả này, trầm cảm bao gồm và không giới hạn trong các loại như trầm cảm nặng, trầm cảm loạn thần, rối loạn trầm cảm dai dẳng, trầm cảm hậu sản, rối loạn cảm xúc theo mùa, trầm cảm kháng với các thuốc chống trầm cảm khác, trầm cảm hưng cảm do rối loạn lưỡng cực, rối loạn stress sau sang chấn, và v.v. Theo phương án khác, bản mô tả cung cấp các phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng qua trung gian thụ thể AMPA là rối loạn stress sau sang chấn (PTSD) bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Theo phương án khác, bản mô tả cung cấp các phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng qua trung gian thụ thể AMPA là động kinh, tâm thần phân liệt hoặc tâm thần phân liệt tiền triệu bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Theo phương án khác, bản mô tả cung cấp các phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng qua trung gian thụ thể AMPA là bệnh rối loạn nhận thức bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Trong bản mô tả này, rối loạn nhận thức bao gồm và không giới hạn trong các loại như suy giảm nhận thức nhẹ, chứng quên, chứng sa sút trí tuệ, sảng, suy giảm nhận thức liên quan đến rối loạn lo âu, rối loạn cảm xúc, rối loạn tâm thần và v.v.

Trong một số phương án, việc sử dụng hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, là có hiệu quả trong ngăn ngừa bệnh; ví dụ, việc ngăn ngừa bệnh, tình

trạng hoặc rối loạn ở cá thể có khả năng mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng chưa trải qua hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh.

Các phương án, đặc trưng, và lợi ích bổ sung của sáng chế sẽ được hiểu rõ trong phần mô tả chi tiết và trong quá trình thực hiện sáng chế.

Sáng chế sẽ được đánh giá đầy đủ hơn theo mô tả sau đây, bao gồm bảng thuật ngữ và các ví dụ kèm theo. Để cho ngắn gọn, các công bố về các tài liệu xuất bản, bao gồm các bằng sáng chế, được nêu tên trong tài liệu này cũng hợp thành vào tài liệu bằng viện dẫn.

Các định nghĩa

Trong tàil liệu này, các thuật ngữ "bao gồm", "chứa", "gồm có" được sử dụng với ý nghĩa mở rộng và không giới hạn.

Thuật ngữ "alkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Trong một số phương án, nhóm alkyl là nhóm C_1-C_6alkyl. Trong một số phương án, nhóm alkyl là nhóm C_1-C_4alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và các nhóm, mà theo người có trình độ bình thường trong ngành và các kiến thức cung cấp trong tài liệu này, có thể được coi là tương đương với một trong các nhóm ví dụ bất kỳ đã nêu.

Thuật ngữ "haloalkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch và có ít nhất một trong các hyđro được thay thế bằng halogen. Trong một số phương án, nhóm haloalkyl là nhóm C_1-C_6haloalkyl. Trong một số phương án, nhóm haloalkyl là nhóm C_1-C_4haloalkyl. Một chất thế ví dụ là flo. Các nhóm alkyl được thay thế ưu tiên của sáng chế bao gồm các nhóm alkyl được halogen hóa ba lần như các nhóm triflometyl. Haloalkyl bao gồm và không giới hạn trong -CF_3, -CH_2F, -CHF_2, -CH_2Cl, -CH_2-CF_3, v.v.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ các nhóm hydrocarbon đơn vòng, không thơm có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và v.v.

Thuật ngữ "alkoxy" bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đầu oxy liên kết nhóm alkyl với phần còn lại của phân tử. Trong một số phương án,

nhóm alkoxy là nhóm C_1-C_6alkoxy. Trong một số phương án, nhóm alkoxy là nhóm C_1-C_4alkoxy. Alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentoxy, v.v.

Thuật ngữ "haloalkoxy" bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đầu oxy liên kết nhóm alkyl với phần còn lại của phân tử và có ít nhất một trong các hyđro được thay thế bằng halogen. Trong một số phương án, nhóm haloalkoxy là nhóm C_1-C_6haloalkoxy. Trong một số phương án, nhóm haloalkoxy là nhóm C_1-C_4haloalkoxy. Haloalkoxy bao gồm và không giới hạn trong $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-O-CH_2-CF_3$, v.v.

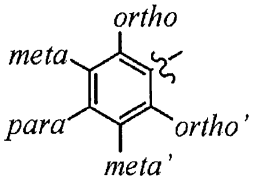
Thuật ngữ "thiophenyl" và "thienyl" được sử dụng thay thế cho nhau.

Thuật ngữ "halogen" có nghĩa là clo, flo, brom, hoặc iot. Thuật ngữ "halo" chỉ clo, flo, brom hoặc iođo.

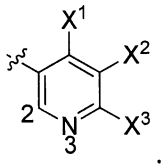
Thuật ngữ "benzyl" và $–CH_2$-phenyl được sử dụng thay thế cho nhau

Thuật ngữ "được thay thế" có nghĩa là nhóm hoặc gốc cụ thể có mang một hoặc nhiều phần tử thay thế. Thuật ngữ "không được thay thế" có nghĩa là nhóm cụ thể không mang phần tử thay thế. Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là nhóm cụ thể được hoặc không được thay thế bởi một hoặc nhiều phần tử thay thế. Trong khi thuật ngữ "được thay thế" được sử dụng để mô tả một hệ cấu trúc, sự thay thế này xảy ra tại vị trí cho phép hóa trị trong hệ. Trong các trường hợp một nhóm hoặc gốc cụ thể không được đề cập rõ ràng là tùy ý được thế hoặc được thay thế bởi nhóm thế đã xác định bất kỳ, có thể hiểu rằng nhóm hoặc gốc đó được xác định là không được thay thế.

Các thuật ngữ "para", "meta", và "ortho" có các ý nghĩa được hiểu thông dụng trong ngành. Do đó, ví dụ, một nhóm phenyl được thay thế hoàn toàn có các phần tử thay thế ở cả hai vị trí "ortho"(*o*) liền kề với điểm gắn của vòng phenyl, cả hai vị trí "meta" (*m*) và một vị trí "para" (*p*) đối diện với điểm gắn. Để làm rõ hơn vị trí các nhóm thế trên vòng phenyl, 2 vị trí ortho khác nhau sẽ được chỉ định là ortho và ortho' và 2 vị trí meta khác nhau là meta và meta' như minh họa dưới đây.



Khi đề cập đến các nhóm thế trong nhóm pyriđyl, các thuật ngữ "para", "meta", và "ortho" chỉ sự bố trí vị trí một nhóm thế tương quan với điểm gắn của vòng pyriđyl. Ví dụ, cấu trúc bên dưới được mô tả là 3-pyriđyl với nhóm thế X^1 tại vị trí ortho và nhóm thế X^2tại vị trí meta, và nhóm thế X^3tại vị trí para:



Để mô tả thêm súc tích, một số cách diễn đạt về số lượng tại đây không dùng với thuật ngữ "khoảng". Nên hiểu là cho dù thuật ngữ "khoảng" được nêu rõ ràng hay ẩn ý, mỗi số lượng trình bày tại đây đều có ý chỉ giá trị được cho thực tế, và cũng chỉ con số xấp xỉ giá trị đó, điều này có thể hiểu được theo thực hành thông thường trong ngành, bao gồm các con số tương đương và xấp xỉ do những điều kiện đo lường và/hoặc thí nghiệm cho giá trị được cho. Khi một sản lượng được cho dưới dạng phần trăm, sản lượng này chỉ khối lượng tối đa của một thực thể có thể thu được trong các điều kiện hệ số tỷ lượng. Các nồng độ được cho dưới dạng phần trăm chỉ các tỷ lệ khối lượng, trừ khi được quy định khác.

Các thuật ngữ dung dịch "đệm" hoặc dung dịch "chất đệm" được sử dụng thay đổi cho nhau trong tài liệu này theo nghĩa tiêu chuẩn của chúng. Các dung dịch đệm được sử dụng để kiểm soát độ pH của một môi trường, và việc chọn và sử dụng và chức năng của chúng đã được các chuyên gia trong ngành biết rõ. Ví dụ xem G.D Considine, biên tập viên, Bách khoa hóa học Van Nostrand (Van Nostrands Encyclopedia of Chemistry), tr. 261, ấn bản thứ 5 (2005), đã mô tả, bên cạnh các chủ đề khác, các dung dịch đệm và sự liên quan như thế nào giữa các nồng độ của thành phần đệm với độ pH của chất đệm. Ví dụ, thu được dung dịch đệm bằng cách cho $MgSO_4$ và $NaHCO_3$ vào một dung dịch theo tỷ lệ trọng lượng 10:1 để kiểm soát độ pH của dung dịch ở mức khoảng 7,5.

Công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này là nhằm thể hiện các hợp chất có các cấu trúc được mô tả theo công thức cấu trúc, cũng như các biến thể khác hoặc dạng khác của hợp chất. Cụ thể, các hợp chất có công thức bất kỳ được cho trong tài liệu có thể có tâm không đối xứng, do đó tồn tại dưới nhiều dạng đồng phân đối ảnh khác nhau. Tất cả các chất đồng phân quang học của các hợp chất có công thức tổng quát,

và các hỗn hợp của chúng, đều được coi là thuộc phạm vi của công thức. Do đó, công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này là nhằm biểu diễn một raxemat (chất triệt quang), một hoặc nhiều dạng đồng phân đối ảnh, một hoặc nhiều dạng đồng phân không đối ảnh, một hoặc nhiều dạng đồng phân cấu hình riêng, và các hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, một số cấu trúc nhất định có thể tồn tại dưới dạng đồng phần hình học (tức là các chất đồng phân *cis* và *trans*) như các chất đồng phân hỗ biến, hoặc đồng phân cấu hình riêng.

Cần phải hiểu là các hợp chất có cùng công thức phân tử nhưng khác về bản chất hoặc trình tự liên kết các nguyên tử hoặc sự sắp xếp các nguyên tử trong không gian được gọi là "chất đồng phân". Các chất đồng phân khác nhau trong sắp xếp các nguyên tử trong không gian được gọi là ".".

Các chất đồng phân lập thể không đối ảnh gương được với nhau gọi là "chất đồng phân không đối ảnh" và các chất đồng phân có ảnh gương của nhau không chồng khít lên nhau được gọi là "chất đồng phân đối ảnh". Khi một hợp chất có tâm bất đối xứng, ví dụ, nó được liên kết với 4 nhóm khác nhau, và như vậy trường hợp một cặp chất đồng phân đối ảnh có thể xảy ra. Một chất đồng phân đối ảnh có thể được đặc trưng bởi cấu hình tâm bất đối xứng tuyệt đối của nó, được mô tả theo quy tắc giải trình tự R và S của Cahn và Prelog, hoặc theo cách phân tử quay ánh sáng phân cực thẳng, và được chỉ định là có tính quay phải hoặc quay trái (tức là, là chất đồng phân (+) hoặc (-)). Hợp chất dạng bất đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh độc lập hoặc dạng hỗn hợp của nó. Một hợp chất chứa các chất đồng phân đối ảnh với tỷ lệ cân bằng được gọi là "hỗn hợp raxemic".

"Chất đồng phân hỗ biến" chỉ các hợp chất có dạng cấu trúc hợp chất riêng có thể thay đổi cho nhau, và khác nhau trong sự thay thế các nguyên tử hyđro và các điện tử. Do đó, hai cấu trúc có thể cân bằng qua sự di chuyển các điện tử π và một nguyên tử (thường là H). Ví dụ, enol và keton là các chất đồng phân hỗ biến bởi chúng nhanh chóng được hoán chuyển bằng cách xử lý với axit hoặc bazơ. Ví dụ khác về sự hỗ biến là các dạng aci-và nitro- của nitrometan, tương tự cũng được hình thành bằng cách cho xử lý với axit hoặc bazơ.

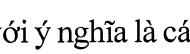
Các dạng hỗ biến có thể phù hợp với sản phẩm kết quả của phản ứng hóa học tối ưu và hoạt tính sinh học của hợp chất đang đề cập.

Các hợp chất của sáng chế có thể sở hữu một hoặc nhiều tâm bất đối xứng; do đó các hợp chất này có thể được tạo dưới dạng (*R*)- hoặc (*S*)-các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của nó.

Trừ khi được quy định khác, sự mô tả hoặc đặt tên cho một hợp chất cụ thể trong tài liệu đặc tả kỹ thuật này và các yêu cầu bảo hộ là nhằm bao gồm cả từng chất đồng phân đối ảnh và các hỗn hợp, chất raxemic hoặc dạng khác của chúng. Các phương pháp xác định hóa học lập thể và sự phân tách các chất đồng phân lập thể đã được biết tới rộng rãi trong ngành.

Một số ví dụ nhất định bao gồm các cấu trúc hóa học được mô tả là một chất đồng phân đối ảnh tuyệt đối nhưng lại nhằm chỉ vật chất đồng phân đối ảnh thuần khiết có cấu hình chưa được biết. Trong các trường hợp này (R*) hoặc (S*) được sử dụng trong tên để thể hiện là hóa học lập thể tuyệt đối của tâm lập thể tương ứng là chưa được biết. Theo đó, một hợp chất được đặt tên là (R*)chỉ một hợp chất đồng phân đối ảnh thuần khiết với cấu hình tuyệt đối của (R) hoặc (S). Trong trường hợp hóa học tuyệt đối đã được xác nhận, các cấu trúc sẽ được đặt tên sử dụng (R) hoặc (S).

Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng "đồng phân quay", nghĩa là, các chất đồng phân cấu hình riêng xuất hiện khi sự quay dẫn tới các cấu hình khác nhau bị cản trở, dẫn tới một rào cản năng lượng quay cần được vượt qua để chuyển từ một chất đồng phân cấu hình riêng này sang chất khác.

Các biểu tượng và  được sử dụng với ý nghĩa là các cấu trúc hóa học trong hình có cùng sự sắp xếp trong không gian. Tương tự, các biểu tượng  và được sử dụng với ý nghĩa là các cấu trúc hóa học trong hình có cùng sự sắp xếp trong không gian.

Đường lượn sóng "" chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử.

Ngoài ra, công thức bất kỳ cho trong tài liệu này cũng chỉ các hyđrat, solvat và đa hình của hợp chất đó, và các hỗn hợp của chúng, kể cả các dạng này không được liệt kê rõ.Một số hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) hoặc các muối dược dụng có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) có thể được thu dưới dạng solvat. Các solvat bao gồm các chất được tạo thành từ sự tương tác hoặc tạo phức của các hợp chất của sáng chế với một hoặc nhiều dung môi, dưới dạng dung dịch hoặc dạng rắn hoặc tinh thể. Trong một số phương án, dung môi là nước và solvat là các hyđrat. Ngoài ra,

một số dạng tinh thể của một số hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) hoặc các muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) có thể được thu dưới dạng đồng tinh thể. Trong một số phương án của sáng chế, thu được các hợp chất có công thức (I) dưới dạng tinh thể. Trong một số phương án khác, dạng tinh thể của các hợp chất có công thức (I) có hình khối trong tự nhiên. Trong một số phương án khác, thu được các muối dược dụng của các hợp chất có công thức (I) dưới dạng tinh thể. Trong các phương án khác, thu được các hợp chất có công thức (I) có dạng đa hình, là hỗn hợp của các dạng tinh thể, dạng đa hình hoặc dạng vô định hình. Trong các phương án khác, các hợp chất có công thức (I) chuyển hoá trong dung dịch giữa một hoặc nhiều dạng tinh thể và/hoặc các dạng đa hình.

Đề cập đến một hợp chất trong tài liệu này nghĩa là đề cập tới: (a) dạng được nêu thực tế của hợp chất đó, và (b) dạng bất kỳ của hợp chất đó trong môi trường trong đó hợp chất được xét khi đặt tên. Ví dụ, sự đề cập đến một hợp chất như R-COOH, bao gồm cả sự đề cập đến chất bất kỳ trong các chất, ví dụ, $R\text{-}COOH_{(rắn)}$, $R\text{-}COOH_{(keo)}$, và $R\text{-}COO^{-}{}_{(tan)}$. Trong ví dụ này, $R\text{-}COOH_{(rắn)}$ chỉ các hợp chất rắn, và nó có thể, ví dụ, có dạng viên nén hoặc một số chế phẩm dược dạng rắn khác; $R\text{-}COOH_{(keo)}$ chỉ dạng không phân ly của hợp chất trong dung môi; và $R\text{-}COO^{-}{}_{(tan)}$ chỉ dạng phân ly của hợp chất trong dung môi, như dạng phân ly của hợp chất trong môi trường chứa nước, cho dù dạng phân ly này bắt nguồn từ R-COOH, từ muối của chúng, hay từ thực thể bất kỳ tạo ra $R\text{-}COO^{-}$ sau khi phân ly trong môi trường. Trong một ví dụ khác, một phát biểu như "cho tiếp xúc một thực thể với một hợp chất có công thức R-COOH" chỉ sự tiếp xúc của thực thể này với dạng, hoặc các dạng, của hợp chất R-COOH tồn tại trong môi trường trong đó diễn ra sự tiếp xúc. Trong một ví dụ khác, một phát biểu như"cho một thực thể phản ứng với hợp chất có công thức R-COOH" chỉ sự phản ứng của (a) thực thể này dưới dạng, hoặc các dạng, hóa học phù hợp, của thực thể đó, trong môi trường trong đó diễn ra phản ứng, với (b) dạng, hoặc các dạng, hóa học phù hợp, của hợp chất R-COOH trong môi trường trong đó diễn ra phản ứng. Theo đó, nếu ví dụ thực thể này trong môi trường chứa nước, cần hiểu là R-COOH cũng trong cùng môi trường, và do đó thực thể đang tiếp xúc với các loại như $R\text{-}COOH_{(ch.n)}$ và/hoặc $R\text{-}COO^{-}{}_{(ch.n)}$, trong đó "(ch.n)" là viết tắt của "chứa nước" theo nghĩa thông dụng của nó trong hóa học và sinh hóa học. Nhóm chức axit carboxylic đã được chọn trong các ví dụ về danh pháp này; sự lựa chọn này không có ý hạn chế mà chỉ có mục đích minh họa. Cần hiểu rằng các ví dụ tương tự có

thể được cung cấp dưới dạng các nhóm chức khác, bao gồm nhưng không giới hạn, hyđroxyl, các thành phần nitơ gốc, như trong các amin, và nhóm khác bất kỳ tương tác hoặc biến đổi theo các cách thức đã biết trong môi trường chứa hợp chất. Các tương tác và biến đổi này bao gồm, nhưng không giới hạn, sự phân ly, kết hợp, hỗ biến, sự dung môi phân, bao gồm hyđrat hóa, sự bổ sung proton (proton hóa) và sự tách proton. Trong chủ đề này sẽ không cung cấp thêm các ví dụ bởi các tương tác và biến đổi này trong môi trường đã cho đã được biết rõ bởi chuyên gia bất kỳ trong ngành.

Trong một ví dụ khác, một hợp chất ion lưỡng tính được bao gồm trong tài liệu này bằng cách đề cập tới một hợp chất được biết là để tạo một ion lưỡng tính, kể cả khi nó không được định danh rõ ràng là ở dạng ion lưỡng tính. Các thuật ngữ như, ion lưỡng tính, các ion lưỡng tính và (các) hợp chất ion lưỡng tính đồng nghĩa của chúng là các tên gọi được IUPAC phê chuẩn, được phổ biến và là một phần của bộ tiêu chuẩn các tên khoa học đã được quy định. Trong đó, tên ion lưỡng tính được gán theo định danh CHEBI:27369 theo từ điển Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) về các thực thể phân tử. Như đã biết, một ion lưỡng tính hoặc hợp chất ion lưỡng tính là một hợp chất trung tính có điện tích đơn vị hình thức trái dấu. Đôi khi các hợp chất này được gọi là "muối nội". Các nguồn khác gọi các hợp chất này là "ion lưỡng cực" mặc dù thuật ngữ này được một nguồn khác nữa cho là đã bị dùng sai. Ví dụ cụ thể, axit aminoethanoic (axit amin glyxin) có công thức H_2NCH_2COOH, tồn tại trong một số môi trường (trong trường hợp này là môi trường trung hòa) dưới dạng ion lưỡng tính $^+H_3NCH_2COO^-$. Ion lưỡng tính, các hợp chất ion lưỡng tính, muối nội và ion lưỡng cực trong các nghĩa phổ biến và đã tồn tại lâu nay của chúng là thuộc phạm vi của sáng chế này, và trong bất kỳ trường hợp nào cũng được hiểu rõ bởi các chuyên gia bình thường trong ngành. Bởi vì không cần thiết phải đặt tên cho từng phương án do chúng được biết rõ bởi các chuyên gia trong ngành, cho nên các cấu trúc của các hợp chất ion lưỡng tính kết hợp với các hợp chất của sáng chế này cũng không được nêu rõ. Tuy nhiên, chúng cũng là một phần của các phương án của sáng chế. Trong chủ đề này sẽ không cung cấp thêm các ví dụ bởi các tương tác và biến đổi này trong môi trường đã cho dẫn tới các dạng khác nhau của hợp chất đã cho đã được biết rõ bởi chuyên gia bất kỳ trong ngành.

Công thức bất kỳ cho trong tài liệu này cũng nhằm diễn tả các dạng không được gán nhãn cũng như các dạng được gán nhãn đồng vị của hợp chất. Các hợp chất được gán nhãn đồng vị có các cấu trúc được mô tả theo các công thức đã cho trừ khi một hoặc nhiều

nguyên tử được thay thế bởi một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng được chọn. Các ví dụ về các chất đồng vị có thể được đưa vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các đồng vị hyđro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iot như, lần lượt ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{125}I. Các hợp chất được gán nhãn đồng vị này rất hữu ích trong các nghiên cứu về chuyển hóa (tốt nhất là với ^{14}C), nghiên cứu động lực học phản ứng (với, ví dụ ^{2}H hoặc ^{3}H), các kỹ thuật dò tìm hoặc tạo ảnh [như kỹ thuật chụp xạ hình cắt lớp Positron (Positron emission tomography, PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography, SPECT)] bao gồm các xét nghiệm phân bố mô chất nền hoặc dược phẩm, hoặc trong điều trị xạ trị cho bệnh nhân. Cụ thể, một hợp chất gán nhãn ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được đặc biệt ưu tiên cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Ngoài ra, sự thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đoteri hoặc triti (tức là ^{2}H, ^{3}H) có thể mang đến những ưu thế điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, các yêu cầu về liều lượng đã được giảm xuống hoặc tăng thời gian bán thải *trongcơthểsống*. Các hợp chất được gán nhãn đồng vị của sáng chế và các tiền dược của chúng nhìn chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình như đã công bố trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các chế phẩm được mô tả dưới đây bằng cách thay thế các chất được gán nhãn đồng vị có sẵn cho các thuốc thử không gán nhãn đồng vị.

Khi đề cập đến công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này, việc chọn một gốc cụ thể từ danh sách các loại có thể có cho một biến (phần tử có thể được thay thế) xác định không nhằm chỉ định việc chọn loại như vậy cho biến xuất hiện ở nơi khác. Nói cách khác, khi một biến xuất hiện hơn một lần, việc chọn loại cho biến từ một danh sách chỉ định không phụ thuộc vào việc chọn loại cho cùng biến đó ở một chỗ khác trong công thức, trừ khi được quy định khác.

Theo diễn giải ở phần trên về các phép chỉ định và danh pháp, có thể hiểu rằng một tham chiếu rõ ràng đến một nhóm tổ hợp trong tài liệu này có nghĩa, trong trường hợp có nghĩa về hóa học và trừ khi được quy định khác đi, là chỉ tham chiếu độc lập đối với các phương án của nhóm tổ hợp này, và tham chiếu tới từng phương án có thể của các tập con của nhóm tổ hợp được nêu rõ.

Ví dụ thứ nhất về thuật ngữ về phần tử thay thế, nếu phần tử thay thế $S^{1}_{\text{vídụ}}$ là một trong hai chất S_1 và S_2, và phần tử thay thế $S^{2}_{\text{vídụ}}$ là một trong hai chất S_3 và S_4, thì sự phân định này chỉ các phương án của sáng chế là chọn $S^{1}_{\text{vídụ}}$ là S_1 và $S^{2}_{\text{vídụ}}$ là S_3;

$S^1_{vídụ}$ là S_1 và $S^2_{vídụ}$ là S_4; $S^1_{vídụ}$ là S_2 và $S^2_{vídụ}$ là S_3; $S^1_{vídụ}$ là S_2 và $S^2_{vídụ}$ là S_4; và các lựa chọn tương đương của từng phương án trên. Thuật ngữ ngắn hơn "$S^1_{vídụ}$ là một trong hai chất S_1 và S_2, và $S^2_{vídụ}$ là một trong hai chất S_3 và S_4" được sử dụng trong bản mô tả này để tạo sự ngắn gọn, chứ không có ý giới hạn. Ví dụ thứ nhất trên đây về thuật ngữ phần tử thay thế, được mô tả bằng các thuật ngữ chung, có mục đích minh họa các phân định về phần tử thay thế được mô tả trong bản mô tả này. Trong bản mô tả này, quy ước trên cho các phần tử thay thế có thể mở rộng, nếu có, đến các thành phần như R^1, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^4, R^5, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^{6a},R^7, X, X^1,Y, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, HAL, và HAL^3, và các ký hiệu thông dụng bất kỳ khác về các phần tử thay thế được dùng trong bản mô tả này.

Ngoài ra, khi nhiều hơn một phân định được thực hiện cho thành phần hoặc phần tử thay thế bất kỳ, các phương án của sáng chế bao gồm các nhóm khác nhau tạo được từ các phân định đã nêu, một cách độc lập, và các nhóm tương đương của chúng. Ví dụ thứ hai về thuật ngữ về phần tử thay thế, nếu bản mô tả nay mô tả rằng phần tử thay thế $S_{vídụ}$ là một trong ba chất S_1, S_2, và S_3 thì danh sách này chỉ các phương án của sáng chế trong đó $S_{vídụ}$ là S_1; $S_{vídụ}$ là S_2; $S_{vídụ}$ là S_3; $S_{vídụ}$ là một trong hai chất S_1 và S_2; $S_{vídụ}$ là một trong hai chất S_1 và S_3; $S_{vídụ}$ là một trong hai chất S_2 và S_3; $S_{vídụ}$ là một trong ba chấtS_1, S_2 và S_3; và $S_{vídụ}$ là lựa chọn tương đương bất kỳ của từng phương án trên. Thuật ngữ ngắn hơn "$S_{vídụ}$ là một trong ba chất S_1, S_2 và S_3" được sử dụng trong bản mô tả này để tạo sự ngắn gọn, chứ không có ý giới hạn. Ví dụ thứ hai trên đây về thuật ngữ phần tử thay thế, được mô tả bằng các thuật ngữ chung, có mục đích minh họa các phân định về phần tử thay thế được mô tả trong bản mô tả này. Trong bản mô tả này, quy ước trên cho các phần tử thay thế có thể mở rộng, nếu có, đến các thành phần như R^1, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^4, R^5, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^{6a},R^7, X, X^1,Y, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, HAL, và HAL^3, và các ký hiệu thông dụng bất kỳ khác về các phần tử thay thế được dùng trong bản mô tả này.

Danh pháp "C_{i-j}" với j > i, khi được sử dụng trong bản mô tả này cho lớp các phần tử thay thế, chỉ các phương án của sáng chế trong đó mỗi số của các thành phần cacbon, từ i đến j bao gồm i và j, được thực hiện một cách độc lập. Ví dụ, thuật ngữ C_{1-3}, một cách độc lập, chỉ các phương án có một thành phần cacbon (C_1), các phương án có hai thành phần cacbon (C_2), và các phương án có ba thành phần cacbon (C_3).

Thuật ngữ C_{n-m}alkyl chỉ chuỗi béo, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, với tổng số N thành phần cacbon trong chuỗi thỏa mãn $n \leq N \leq m$, với $m > n$. Thành phần thay thế hai lần được đề cập đến ở đây bao gồm các khả năng gắn khi được phép có nhiều hơn một khả năng. Ví dụ, tham chiếu đến thành phần thay thế hai lần –A-B-, trong đó $A \neq B$, chỉ thành phần thay thế hai lần với A được gắn với thành phần được thay thế thứ nhất và B được gắn với thành phần được thay thế thứ hai, và nó cũng chỉ thành phần thay thế hai lần với A được gắn với thành phần được thay thế thứ hai và B được gắn với thành phần được thay thế thứ nhất.

Sáng chế còn bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất (I) (và các hợp chất có công thức (IA) và (IE)), tốt hơnlà của các hợp chất được mô tả ở phần trên và của các hợp chất cụ thể được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này, và các phương pháp điều trị sử dụng các muối này.

Thuật ngữ "dược dụng" nghĩa là đã được phê chuẩn hoặc có khả năng được phê chuẩn bởi một cơ quan quản lý của chính quyền Liên bang hay tiểu bang hoặc cơ quan tương tự ở các nước không phải là Hoa Kỳ, hoặc đã có trong Dược điển Hoa Kỳ hoặc các dược điển được công nhận rộng rãi khác, để sử dụng cho các động vật, và cụ thể hơn, cho con người.

"Muối dược dụng" có nghĩa là muối của axit tự do hoặc bazơ tự do của các hợp chất được biểu diễn theo công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)), không độc, chấp nhận được về mặt sinh học, hoặc phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho đối tượng. Muối này phải có các hoạt tính dược mong muốn của hợp chất mẹ. Xem, một cách tổng quát, G.S. Paulekuhn, và cộng sự, "Xu hướng trong việc chọn muối thành phần dược hoạt tính trên cơ sở phân tích cơ sở dữ liệu Sách Cam" ("Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database"), *TạpchíHóadược(J. Med. Chem.)*, 2007, 50:6665–72, S.M. Berge, và cộng sự, "Pharmaceutical Salts" ("Muối dược dụng"),*JPharmSci.(TạpchíKhoahọcdược)*, 1977, 66:1-19, và Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, và Use *(SổtayvềMuốidượcdụng, Cácđặctính, LựachọnvàSửdụng)*, *biêntậpviên*, Stahl và Wermuth, Wiley-VCH và VHCA, Zurich, 2002. Các muối dược dụng là các muối có hiệu quả về mặt dược lý và phù hợp tiếp xúc với các mô của bệnh nhân mà không có độc tính, phản ứng kích ứng, dị ứng quá mức. Hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) có thể có một nhóm có tính axit vừa đủ, một nhóm có tính bazơ vừa đủ, hoặc cả hai

loại nhóm chức, và theo đó phản ứng với một số bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và một số axit vô cơ hoặc hữu cơ, để tạo thành muối dược dụng.

Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm các sulfat, pyrosulfate, bisulfat, sulfit bisulfit, phosphat, monohydro-phosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clo, bromua, iođua, axetat, propionat, đecanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolate, oxalat, malonat, sucxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyne-1,4-dioat, hexyne-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, đinitrobenzoat, hyđroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, γ-hyđroxybutyrat, glycolat, tartrat, metan-sulfonat, propansulfonat, naptalen-1-sulfonat, naptalen-2-sulfonat, và manđelat.

Khi các hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) chứa nitơ bazơ, muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp phù hợp bất kỳ trong ngành. Ví dụ, việc xử lý các bazơ tự do bằng một axit vô cơ, chẳng hạn như axit clohyđric, axit hyđrobromic, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, v.v., hoặc bằng một axit hữu cơ, chẳng hạn như axit axetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit stearic, axit lactic, ascorbic axit, axit maleic, axit hyđroxymaleic, axit isethionic, axit sucxinic, axit valeric, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit oleic, axit palmitic, axit lauric, axit pyranosidyl, chẳng hạn như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, một axit alpha-hyđroxy, chẳng hạn như axit manđelic, axit xitric, hoặc axit tartaric, một axit amin nhưaxit aspartic, axit glutaric hoặc axit glutamic, một axit thơm, chẳng hạn như axit benzoic, 2- axit axetoxybenzoic, axit naphtoic, hoặc axit xinamic, axit sulfonic, chẳng hạn như axit laurylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, hỗn hợp tương thích bất kỳ của các axit như các loại được đưa ra làm ví dụ trong tài liệu này, và axit bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng được coi là tương đương hoặc phần tử thay thế chấp nhận được ở cấp độ bình thường trong ngành.

Khi các hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) là axit, chẳng hạn như là axit cacboxylic hoặc axit sulfonic, các muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp phù hợp bất kỳ, ví dụ, bằng cách xử lý các axit tự do bằng một bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, chẳng hạn như amin (bậc một, bậc hai hoặc bậc ba), hyđroxit kim loại kiềm, hyđroxit kim loại kiềm thổ, hỗn hợp tương thích bất kỳ của các

bazơ như các loại được đưa ra làm ví dụ trong tài liệu này, và bazơ bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng được coi là tương đương hoặc phần tử thay thế chấp nhận được ở cấp độ bình thường trong ngành. Ví dụ minh họa của các muối thích hợp bao gồm các muối hữu cơ có nguồn gốc từ các axit amin, chẳng hạn như N-metyl-D-glucamin, lysin, colin, glyxin và arginin, amoniac, cacbonat, bicacbonat, amin bậc một, bậc hai, và amin bậc ba, và các amin vòng, chẳng hạn như trometamin, benzylamin, pyroliđin, piperiđin, morpholin, và piperazin, và muối vô cơ có nguồn gốc từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm, và lithi.

Sáng chế còn liên quan đến các tiền dược dược dụng có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)), và các phương pháp điều trị sử dụng các tiền dược dược dụng này. Thuật ngữ "tiền dược" nghĩa là một tiền chất của một hợp chất được chỉ định mà, sau khi cho đối tượng sử dụng, sẽ tạo ra một hợp chất trong cơ thể sống qua một quy trình hóa học hoặc sinh lý học như sự phân tách enzym hoặc dung môi phân, hoặc trong các điều kiện sinh lý (ví dụ tiền dược được đưa tới môi trường có độ pH sinh lý được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)). Một "tiền dược dược dụng" là một dược chất không độc, chấp nhận được về mặt sinh học, và phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho đối tượng. Các quy trình minh họa về cách chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược phù hợp được mô tả, ví dụ trong "*Kiểutiềnduợc*" ("*DesignofProdrugs*"), btv. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Ví dụ về tiền dược bao gồm các hợp chất có gốc axit amin, hoặc chuỗi polypeptit của hai hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit amin, liên kết cộng hóa trị bằng liên kết amit hoặc este với một nhóm axit cacboxylic, hyđroxyl, amino tự do của hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)). Ví dụ về các gốc axit amin bao gồm hai mươi axit amin tự nhiên, thường được chỉ định bởi biểu tượng ba chữ cái, cũng như 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gamma-aminobutyric, citrulline homocysteine, homoserin, ornithin và methionine sulfone.

Các loại tiền dược khác có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách dẫn xuất các nhóm carboxyl tự do có cấu trúc có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) như amit hoặc este alkyl. Ví dụ về các amit bao gồm các loại có nguồn gốc từ amoniac, amin C_{1-6}alkyl bậc một và amin đi(C_{1-6}alkyl) bậc hai. Các amin bậc hai bao gồm các gốc vòng với 5 hoặc 6 thành phần heteroaryl hoặc heterocycloalkyl. Ví dụ về các amit bao gồm các loại có nguồn

gốc từ amoniac, amin alkyl C_{1-3} bậc một và amin đi(alkyl C_{1-2}). Các ví dụ về các este của sáng chế bao gồm các este C_{1-7}alkyl, C_{5-7}xycloalkyl, phenyl, và phenyl(C_{1-6}alkyl). Các este ưu tiên bao gồm este metyl. Tiền dược cũng có thể được điều chế bằng cách dẫn xuất các nhóm hyđroxy tự do sử dụng các nhóm bao gồm hemisuccinat, este phosphat, đimetylaminoaxetat, và phosphoryloxymetyloxycarbonyl, theo các quy trình trong Fleisher và cộng sự, *ĐánhgiáDẫntruyềnthuốcNângcao(Adv. DrugDeliveryRev.)*1996, *19*, 115-130. Các dẫn xuất carbamat của hyđroxy và các nhóm amino cũng có thể tạo nên tiền dược. Các dẫn xuất carbamat, este sulfonat, và este sulfonat của các nhóm hyđroxy cũng có thể tạo nên tiền dược. Sự dẫn xuất của nhóm hyđroxy như (acyloxy)metyl và (acyloxy)este etyl, trong đó nhóm axyl có thể là một este alkyl, tùy chọn có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều ete, amin, hoặc các nhóm chức axit cacboxylic, hoặc trường hợp mà các nhóm axyl là một este axit amin như mô tả ở trên, cũng được sử dụng hiệu quả để tạo các tiền chất. Tiền dược loại này có thể được điều chế như mô tả trong Robinson và cộng sự, *TạpchíHóadược(JMedChem.)*1996, *39*(1), 10-18. Amin tự do cũng có thể được dẫn xuất như amit, sulfamit hay phosphonamit. Tất cả các gốc tiền dược này có thể kết hợp với các nhóm bao gồm ete, amin, và các nhóm chức axit cacboxylic.

Sáng chế này cũng liên quan đến các chất chuyển hóa hoạt tính dược của các hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)), mà chúng có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế. "Chất chuyển hóa hoạt tính dược" có nghĩa là sản phẩm trao đổi chất có hoạt tính dược trong hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) hoặc muối của chúng. Các tiền dược và các chất chuyển hóa hoạt tính của hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường có sẵn hoặc được biết đến trong ngành. Xem, ví dụ, Bertolini, và cộng sự, *JMedChem.* (Tạp chí Hóa dược) 1997, *40*, 2011-2016; Shan, và cộng sự, *JPharmSci.* (Tạp chí Khoa học dược) 1997, *86(7)*, 765-767; Bagshawe, *DrugDevRes.* (Nghiên cứu phát triển thuốc) 1995, *34*, 220-230; Bodor, *AdvDrugRes.* (Các tiến bộ trong nghiên cứu thuốc) 1984, *13*, 224-331; Bundgaard, *DesignofProdrugs* (Dạng tiền dược) (Elsevier Press, 1985); và Larsen, *DesignvàApplicationofProdrugs(Dạngvàviệcsửdụngtiềndược)*, *DrugDesignvàDevelopment* (Dạng thuốc và sự phát triển thuốc) (Krogsgaard-Larsen, và cộng sự, btv, Harwood Academic Publishers, 1991).

Các hợp chất có công thức (I) (và các công thức (IA) và (IE)) và các muối dược dụng của chúng, các tiền dược dược dụng, và các chất chuyển hóa hoạt tính dược của

sáng chế được sử dụng hiệu quả làm thuốc điều hòa thụ thể AMPA trong các phương pháp của sáng chế. Khi làm thuốc điều hòa, các hợp chất có thể hoạt động như chất đối kháng thụ thể, chất chủ vận, hoặc chất chủ vận ngược. Thuật ngữ "thuốc điều hòa" bao gồm cả chất ức chế và chất hoạt hóa, trong đó "chất ức chế" chỉ các hợp chất làm giảm, ngăn chặn, làm mất hoạt tính, làm giảm nhạy hoặc giảm biểu hiện của biểu hiện hoặc hoạt tính của thụ thể AMPA, và "chất hoạt hóa" là các hợp chất làm tăng, hoạt hóa, hỗ trợ, tăng nhạy hoặc tăng biểu hiện của biểu hiện hoặc hoạt tính của thụ thể AMPA.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" chỉ chất pha loãng, tá chất, tá dược, hoặc chất vận chuyển mà hợp chất của sáng chế được sử dụng với nó. "Tá dược dược dụng" chỉ một chất không độc hại, chấp nhận được về mặt sinh học, và phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho một đối tượng, chẳng hạn như một chất trơ, được cho vào thành phần dược lý hoặc được sử dụng như một chất mang, chất vận chuyển hoặc chất pha loãng để hỗ trợ việc sử dụng thuốc đó và tương thích với thuốc đó. Ví dụ về các tá dược bao gồm canxi cacbonat, canxi photphat, các loại đường khác nhau và các loại tinh bột, các chất dẫn xuất xeluloza, gelatin, dầu thực vật, và polyetylen glycol.

Thuật ngữ "đối tượng" bao gồm con người. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "con người", "bệnh nhân", và "đối tượng" được sử dụng thay thế cho nhau.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh hoặc chứng rối loạn bất kỳ chỉ, trong một phương án, sự làm giảm nhẹ bệnh hoặc chứng rối loạn (tức là làm ngưng lại hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng của bệnh). Theo phương án khác, "điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ việc làm giảm nhẹ ít nhất một thông số thể chất, mà đối tượng có thể không nhận thức rõ. Theo phương án khác, "điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ sự điều hòa bệnh hoặc chứng rối loạn, hoặc là về mặt thể chất (ví dụ, làm ổn định triệu chứng có thể nhận biết), hoặc về mặt sinh lý học (ví dụ, làm ổn định thông số thể chất), hoặc cả hai. Theo phương án khác, "điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ sự làm chậm lại sự khởi phát bệnh hoặc chứng rối loạn.

Theo các phương pháp điều trị của sáng chế, một lượng điều trị hữu hiệu dược chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng như vậy. Một "lượng điều trị hữu hiệu" chỉ lượng hoặc liều lượng đủ để mang lại hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn ở bệnh nhân đang cần

điều trị đối với căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng xác định. Lượng hữu hiệu hoặc liều lượng của các hợp chất của sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường như lấy mẫu, nghiên cứu tăng liều hoặc thử nghiệm lâm sàng, và bằng cách xem xét các yếu tố thông thường, ví dụ, chế độ hoặc đường dùng thuốc hay truyền thuốc, dược động học của hợp chất, mức độ nghiêm trọng và giai đoạn của bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng, điều trị hiện tại hoặc trước đó của đối tượng, tình trạng sức khỏe và đáp ứng với thuốc của đối tượng, và sự đánh giá của các bác sĩ điều trị. Một liều ví dụ là trong khoảng từ khoảng 0,001 đến khoảng 200 mg hợp chất trên mỗi kg trọng lượng cơ thể của đối tượng mỗi ngày, tốt nhất khoảng 0,05 đến 100 mg / kg / ngày, hoặc khoảng 1-35 mg / kg / ngày, trong các đơn vị liều duy nhất hay được chia ra (ví dụ, BID, TID, QID). Đối với một người 70 kg, liều lượng thích hợp ví dụ là từ khoảng 0,05 đến khoảng 7 g/ngày, hoặc khoảng 10 mg đến 2,5 g/ngày.

"Hợp chất của sáng chế" và các cách diễn đạt tương tự, có nghĩa bao gồm các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, sự diễn đạt này bao gồm các muối dược dụng, và các solvat, ví dụ, các hyđrat, trong điều kiện được ngữ cảnh cho phép. Tương tự, tham chiếu đến các chất trung gian, cho dù chúng được yêu cầu bảo hộ hay không, cũng bao gồm các muối, và các solvat của chúng, trong điều kiện được ngữ cảnh cho phép.

Sau khi bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng của bệnh nhân được cải thiện, liều có thể được điều chỉnh cho mục đích điều trị phòng ngừa hoặc duy trì. Ví dụ, liều lượng hoặc tần số sử dụng thuốc, hoặc cả hai, có thể giảm xuống theo tình trạng của các triệu chứng, đến một mức độ mà tại đó hiệu quả điều trị hay phòng bệnh mong muốn được duy trì. Dĩ nhiên, nếu các triệu chứng đã được giảm bớt xuống một mức phù hợp, thì có thể dừng điều trị. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể cần phải điều trị liên tục lâu dài khi có sự tái phát của các triệu chứng.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thành phần hoạt tính bổ sung trong điều trị các tình trạng trên. Các thành phần hoạt tính bổ sung có thể cùng được dùng một cách riêng biệt với hợp chất của sáng chế hoặc được đưa vào cùng với hoạt chất này trong chế phẩm dược của sáng chế. Trong một phương án ví dụ, thành phần hoạt tính bổ sung là các thành phần được biết hoặc được phát hiện là có hiệu quả trong điều trị các tình trạng, rối loạn hoặc các bệnh qua trung gian hoạt tính orexin, chẳng hạn như một loại thuốc điều hoà orexin hoặc một hợp chất khác có

hoạt tính chống lại một mục tiêu khác liên quan đến các tình trạng, rối loạn, hay căn bệnh cụ thể. Sự kết hợp có thể làm tăng hiệu lực (ví dụ, bằng cách bao gồm trong sự kết hợp một hợp chất có khả năng tạo hiệu lực hoặc hiệu quả cho hoạt chất theo sáng chế), giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ, hoặc giảm liều yêu cầu của các hoạt chất theo sáng chế.

Các hợp chất của sáng chế được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với một hay nhiều thành phần hoạt tính bổ sung, để tạo công thức điều chế các chế phẩm của sáng chế. Chế phẩm của sáng chế bao gồm: (a) lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất của sáng chế; và (b) tá dược dược dụng.

Hình thức truyền thuốc của các chế phẩm dược chứa một hoặc nhiều đơn vị liều lượng của các hoạt chất có thể được bào chế bằng cách sử dụng tá dược dược dụng phù hợp và các kỹ thuật hóa hợp đã được các chuyên gia trong ngành biết đến. Trong các phương pháp của sáng chế, các chế phẩm có thể được dùng theo đường truyền thuốc phù hợp, ví dụ, bằng miệng, ruột, trực tràng, bôi trên da, hoặc ở mắt, hoặc bằng cách hít.

Chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên nang, gói, kẹo, bột, hạt, viên ngậm, bột để pha tạo dung dịch, các chế phẩm dạng lỏng, hoặc thuốc đạn. Tốt nhất là, các chế phẩm được bào chế để cho truyền tĩnh mạch, tiếp xúc tại chỗ, hoặc uống.

Đối với đường uống, các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng viên nén hoặc viên nang, hoặc dạng dung dịch, nhũ tương, hoặc huyền phù. Để bào chế các chế phẩm đường uống, các hợp chất này có thể được đưa vào công thức để mang lại một liều lượng, ví dụ, từ khoảng 0,05 đến khoảng 100 mg / kg mỗi ngày, hoặc khoảng từ 0,05 đến 35 mg / kg mỗi ngày, hoặc là từ khoảng 0,1 đến 10 mg / kg mỗi ngày. Ví dụ, một tổng liều hàng ngày trong khoảng 5 mg đến 5 g có thể được thực hiện bằng cách dùng thuốc một lần, hai lần, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày.

Thuốc viên nén cho đường uống có thể bao gồm một hợp chất theo sáng chế trộn với các tá dược dược dụng như chất pha loãng trơ, chất phân rã, chất liên kết, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, hương liệu, chất tạo màu và chất bảo quản. Chất độn trơ phù hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xeluloza, stearat magiê, manitol, sorbitol, v.v. Tá dược lỏng dùng cho đường miệng ví dụ bao gồm etanol, glyxerol, nước, v.v. Tinh bột, polyvinyl-pyrrolidone (PVP), tinh bột natri

glycolat, xeluloza vi tinh thể, và axit alginic là các chất phân rã phù hợp. Các chất liên kết có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Các chất bôi trơn, nếu có, có thể stearat magiê, axit stearic hoặc đá talc. Nếu muốn, các viên nén có thể được phủ bằng một vật liệu như glyceryl monostearate hoặc glyceryl distearate để làm chậm sự hấp thu ở đường tiêu hóa, hoặc có thể được phủ một lớp vỏ tan trong ruột.

Viên nang để uống bao gồm các viên nang gelatin cứng và mềm. Để bào chế viên nang gelatin cứng, các hợp chất của sáng chế có thể được trộn với một chất pha loãng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Viên nang gelatin mềm có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất của sáng chế với nước, một loại dầu như dầu lạc, dầu ô liu, dầu hỏa lỏng, một hỗn hợp của mono và di-glyceride của các axit béo chuỗi ngắn, polyetylen glycol 400, hoặc propylen glycol.

Chất lỏng để uống có thể có các dạng huyền phù, dung dịch, nhũ tương hoặc xirô hoặc có thể được đông khô hoặc được trình bày dưới dạng sản phẩm khô để được pha với nước hoặc chất mang phù hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng này có thể tùy chọn chứa: các tá dược dược dụng như các chất tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hyđroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, nhôm stearat gel v.v.); các chất mang không chứa nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa được cất phân đoạn), propylen glycol, etyl alcohol, hoặc nước; các chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hyđroxybenzoat hoặc axit sorbic); các chất thấm ướt như lexitin; và, nếu muốn, các chất tạo mùi vị hoặc tạo màu.

Các hoạt chất của phát minh này cũng có thể được sử dụng không qua đường uống. Ví dụ, các chế phẩm có thể được đưa vào công thức để sử dụng tại trực tràng như dạng thuốc đạn. Đối với sử dụng đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, màng bụng, hoặc tiêm dưới da, các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước vô trùng, được thêm chất đệm để đạt được pH và tính đẳng trương thích hợp hoặc được cho trong dầu chấp nhận trong sử dụng đường tiêm. Chất mang chứa nước phù hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng bào chế này sẽ được trình bày dưới dạng một liều duy nhất như ống tiêm hoặc các dụng cụ tiêm dùng một lần, dưới dạng đa liều như lọ để có thể lấy các liều lượng thích hợp từ đó, hoặc ở dạng rắn hoặc cô đặc trước có thể được sử dụng để chuẩn bị một chế phẩm tiêm. Liều tiêm ví dụ có thể dao động từ khoảng 1 đến

1000.mu.g/kg/phút, trộn lẫn với chất mang dược dụng trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

Đối với sử dụng bằng cách bôi, các hợp chất có thể được trộn với một chất mang dược ở nồng độ khoảng 0,1 % đến khoảng 10 % thuốc đối với chất mang. Một phương thức khác sử dụng các hợp chất của sáng chế là có thể sử dụng một chế phẩm miếng đắp để truyền thuốc thẩm thấu qua da.

Ngoài ra, trong các phương pháp của sáng chế này, các hợp chất của sáng chế có thể được dùng bằng cách hít, qua mũi hoặc đường miệng, ví dụ, trong một chế phẩm phun cũng có chứa một chất mang phù hợp.

Các hợp chất ví dụ được sử dụng hiệu quả trong các phương pháp của sáng chế sẽ được mô tả theo các sơ đồ tổng hợp minh họa cho sự bào chế chung cho chúng dưới đây và các ví dụ cụ thể của chúng. Các chuyên gia trong ngành sẽ nhận ra rằng, để thu được các loại hợp chất khác nhau trong tài liệu này, các vật liệu ban đầu được chọn một cách phù hợp để các phần tử thay thế mong muốn cuối cùng sẽ được mang qua các sơ đồ phản ứng, với việc có hoặc không có sự bảo vệ hợp lý để tạo ra sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, có thể cần hoặc nên sử dụng, ở vị trí của các nhóm thế mong muốn cuối cùng, một nhóm thích hợp có thể được mang thông qua sơ đồ phản ứng và được thay thế phù hợp bằng các nhóm thế mong muốn. Trừ khi có quy định khác, các biến thể được xác định như được định nghĩa ở trên theo công thức (I), cũng như các công thức (IA)-(IE). Phản ứng có thể được thực hiện giữa các điểm nóng chảy và nhiệt độ hồi lưu của dung môi, và tốt nhất là giữa 0°C và nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Các phản ứng có thể được làm nóng bằng cách làm nóng thông thường hoặc bằng vi sóng. Các phản ứng cũng có thể được tiến hành trong bình áp lực kín trên nhiệt độ hồi lưu bình thường của dung môi.

Các từ viết tắt

Bảng 3. Các chữ viết tắt và cụm từ viết tắt được sử dụng trong tài liệu này được liệt kê sau đây.

Bảng 3.

Thuật ngữ	Chữ viết tắt/cụm từ viết tắt
2-metyltetrahyđrofuran	2-Me-THF
Anhyđrit axetic	Ac_2O

Thuật ngữ	Chữ viết tắt/cụm từ viết tắt
Axetonitril	ACN, MeCN
Axit axetic	AcOH
Azobisisobutyronitiril	AIBN
2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl	BINAP
5-(đi-*tert*-butylphosphino)-1', 3', 5'-triphenyl-1'H-[1,4']bipyrazol	BippyPhos
tert-butylcarbamoyl	BOC
Benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)-phospho hexaflophosphat	BOP
[2-(đi-1-adamantylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-3,6-đimetoxybiphenyl][2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat	Chất tiền xúc tác thế hệ thứ ba BrettPhos Pd
1,1'-carbonylđiimiđazol	CDI
Đất điatomit	Celite 545, Celite®
Đồng(II) axetat	$Cu(OAc)_2$
(Đietylamino)sulfur triflorua	DAST
2-đixyclohexylphosphino-2′-(*N*,*N*-đimetylamino)biphenyl	DavePhos
Đi-*tert*-butyl azođicarboxylat	DBAD
N,N'-đixyclohexylcarbođiimit	DCC
Đicloetan	DCE
Metylen clorua, điclometan	DCM
Bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua	Deoxo-Fluor®
1,1,1-triaxetoxy-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3(1H)-on	Dess-Martin periodinane
Điisobutylaluminium hyđrua	DIBAL, DIBAL-H
N, *N*-điisopropyletylamin	DIPEA, DIEA, bazơ Hunig
N,*N*-đimetylformamit	DMF
Đimetyl sulfoxit	DMSO
Deutero-đimetyl sulfoxit	DMSO-d_6
Điphenylphosphino feroxen	dppf
Đi-*tert*-butylphosphino feroxen	dtbpf
1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbođiimit	EDCI, EDC, EDAC
Ion hóa bằng phun điện tử (Electrospray Ionisation)	ESI

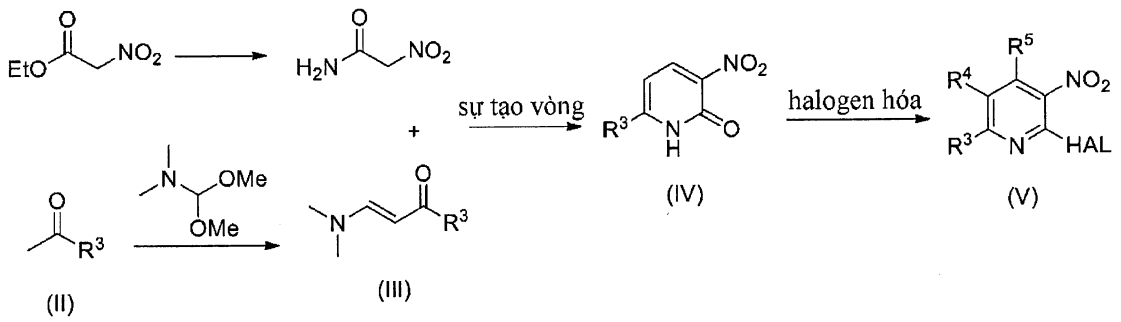
Thuật ngữ	Chữ viết tắt/cụm từ viết tắt
Etyl magie bromua	EtMgBr
Etyl Axetat	EtOAc, hoặc EA, hoặc AcOEt
Etanol	EtOH
Sắc ký cột nhanh	FCC
Đietyl 1,4-đihydro-2,6-đimetyl-3,5-pyridinecarboxylate	Este Hantzsch
2-(1H-9-Azobenzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylaminium hexaflophosphat	HATU
Axit axetic	HOAc
1-hyđroxy-7-azabenzotriazol	HOAT, HOAt
1-Hyđroxy-benzotriazol	HOBt
Sắc ký lỏng cao ấp	HPLC
Rượu isopropyl	IPA
Isopropyl magie bromua	i-PrMgBr
Kali axetat	KOAc
Lithi nhôm hyđrua	LAH
Lithi hexametyldisilylazide	LHMDS
Axit *meta*-cloperoxybenzoic	mCPBA hoặc MCPBA
Metyl magie bromua	MeMgBr
Deterometanol	MeOD-d_4
Metanol	MeOH
Mesyl clorua, Metansulfonyl clorua	MsCl
Natri đithionit	$Na_2S_2O_4$
Natri *tert*-butylat	NaOtBu
N-bromsuxinimit	NBS
N-metylmorpholin	NMM
Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)	$Pd(PPh_3)_4$
Tris(dibenzylideneacetone(dipalladium (0)	$Pd_2(dba)_3$
[1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]điclopaladi(II)	$PdCl_2(dtbpf)$
Paladi(II)bis(triphenylphosphin) điclorua, bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua	$PdCl_2(PPh_3)_2$
Phospho oxyclorua	$POCl_3$
Triphenylphosphin	PPh_3

Thuật ngữ	Chữ viết tắt/cụm từ viết tắt
Chất kết tủa	ppt
Axit p-toluensulfonic	*p*-TsOH, PTSA
Pyriđinium tribromua	$Py^+Br_3^-$
Natri kali L(+)-tartrat tetrahyđrat	Muối Rochelle
Nhiệt độ phòng	rt
2-đixyclohexylphosphino-2′,6′-điisopropoxybiphenyl	Ru-Phos
N-clometyl-N-flotrietylenđiamoni bis(tetrafloborat)	Selectfluor®
2-(TriMethsilyl)-etoxymetyl clorua	SEM-Cl
[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl axetal	SEM
Sắc ký lưu chất siêu tới hạn	SFC
Thionyl clorua	$SOCl_2$
Tetrabutylamoni florua	TBAF
Trietyl amin	TEA
Axit trifloaxetic	TFA
Anhyđrit trifloaxetic	TFAA
Tetrahyđrofuran	THF
Tetrahyđropyran	THP
4,5'-bis(diphenylphosphino)-9,9'-dimetylxanthene	XantPhos
2-Đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl	XPhos

Các ví dụ về điều chế

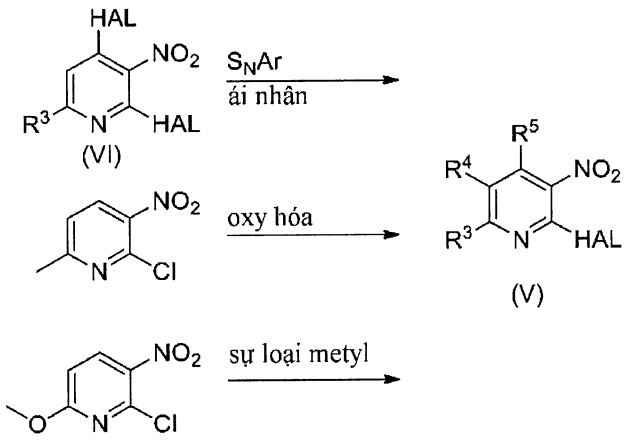
Các hợp chất ví dụ được sử dụng hiệu quả trong các phương pháp của sáng chế sẽ được mô tả theo các sơ đồ tổng hợp minh họa cho sự bào chế tổng quát dưới đây và các ví dụ cụ thể của các hợp chất này.

SƠ ĐỒ 1



Theo SƠ ĐỒ 1, 2-pyriđon được thế có công thức (IV) hoặc halopyriđin được thế có công thức (V) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp. Việc thêm 2-nitroaxetamit vào chất nền α,β-carbonyl không bão hòa phù hợp có công thức (III) tạo hợp chất 2-pyriđon có công thức (IV). Etyl 2-nitroaxetat được cho phản ứng với amoni hyđroxit ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 3-4 ngày để tạo 2-nitroaxetamit. Enamino keton có công thức (III), trong đó R^3là-C_{3-8}xycloalkyl, hoặc C_{1-5}alkyl, được điều chế bằng phản ứng của 1,1-đimetoxy-N,N-đimetylmetanamin và keton được thế phù hợp có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp có công thức (II), axit *p*-toluensulfonic (*p*-TsOH), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80-100°C, trong khoảng thời gian 12-24 giờ. Theo phương án ưu tiên 1,1-đimetoxy-*N*,*N*-đimetylmetanamin keton được cho phản ứng với 1-xyclopropyletanon, axit *p*-toluensulfonic ở 100°C trong 16 giờ. Hợp chất 2-pyriđon có công thức (IV) được điều chế bằng phản ứng của 2-nitroaxetamit với enamino keton có công thức (III), trong đó R^3là-C_{3-8}xycloalkyl, với sự có mặt của piperiđinium axetat, v.v., trong dung môi phù hợp như nước, ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 12-20 giờ. Thực hiện halogen hóa hợp chất 2-pyriđon có công thức (IV) trong các điều kiện clo hóa đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ, cung cấp clopyriđin được thay thế có công thức (V). Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với chất clo hóa như $POCl_3$, $SOCl_2$, PCl_5 v.v., có hay không có dung môi phù hợp như DMF, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60- 100°C, trong khoảng thời gian 12 – 20 giờ. Theo phương án ưu tiên, chất clo hóa là $POCl_3$.

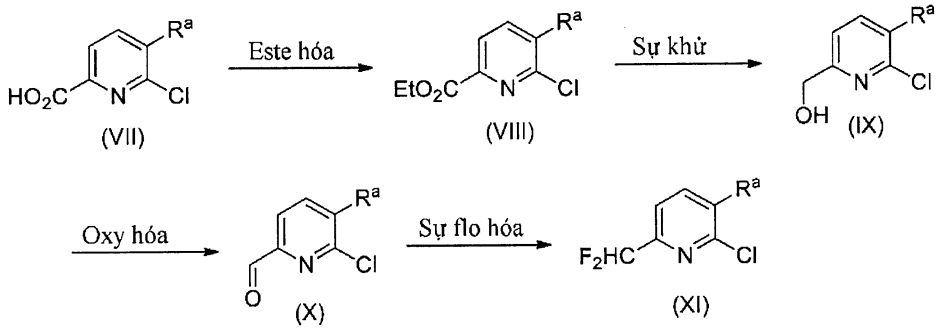
SƠ ĐỒ 2



Theo SƠ ĐỒ 2, halopyriđin được thế được biến đổi để tạo hợp chất có công thức (V). Trong ví dụ cụ thể, 2,4-điflo-3-nitropyriđin được cho phản ứng với ái nhân phù hợp

như alkylamin hoặc heteroxycloalkylamin, trong dung môi phù hợp như DMF, THF, v.v., ở nhiệt độ trong khoảng từ 60- 100°C, trong khoảng thời gian 12 – 20 giờ, để tạo hợp chất có công thức (V) trong đó R^5 là (-N(C_{1-5}alkyl)$_2$) hoặc heteroxycloalkylamin (morpholin) và R^3 là H. Theo phương án ưu tiên, ái nhân là morpholin và dung môi là DMF. Trong ví dụ khác, 2,4-điclo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin được cho phản ứng với ái nhân phù hợp như alkylamin (-N(C_{1-5}alkyl)$_2$) hoặc alcoholamin (-N(CH_3)(CH_2CH_2OH)), trong dung môi phù hợp như EtOH, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng, để tạo hợp chất có công thức (V) trong đó R^5 là -N(C_{1-5}alkyl)$_2$ hoặc -N(CH_3)(CH_2CH_2OH), và R^3 là -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl hoặc H. Theo phương án ưu tiên, ái nhân là 2-(metylamino)etan-1-ol và dung môi là EtOH. 2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin được oxy hóa bằng chất oxy hóa phù hợp như natri đicromat đã khử nước trong dung môi như H_2SO_4, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 50°C, trong khoảng thời gian 12-16 giờ, tạo hợp chất có công thức (V), trong đó R^3 là –CO_2H, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rằng axit có thể còn được biến đổi thành amit, este hoặc nhóm alkyl. 2-clo-6-metoxy-3-nitropyriđin được khử metyl, sử dụng các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, để tạo hợp chất có công thức (V), trong đó R^3 là -OH.

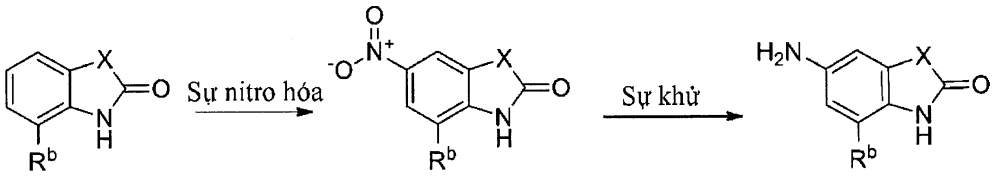
SƠ ĐỒ 3



Theo SƠ ĐỒ 3, hợp chất có công thức (VII), trong đó R^a là NO_2, được este hóa trong các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, để tạo hợp chất có công thức (VIII). Ví dụ, phản ứng của axit 6-clo-5-nitropicolinic với axit như axit *p*-toluensulfonic, trong dung môi như EtOH, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60- 85°C, trong khoảng thời gian 12- 24 giờ sẽ tạo etyl 6-clo-5-nitropicolinate. Hợp chất có công thức (VIII), trong đó R^a là NO_2, được khử bằng chất khử như DIBAL, $NaBH_4$, v.v., trong dung môi phù hợp như THF v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0- 30°C, trong khoảng thời gian 1-3 giờ, để tạo hợp chất có công thức (IX). Theo phương án ưu tiên, chất khử là

DIBAL. Hợp chất có công thức (IX), trong đó R^a là $-NO_2$ hoặc -Br, được oxy hóa bằng chất oxy hóa như Dess-Martin periodinane, trong dung môi như DCM, v.v., ở nhiệt độ phòng, trong khoảng thời gian 1-3 giờ, để tạo hợp chất có công thức (X). Hợp chất có công thức (X), trong đó R^a là $-NO_2$ hoặc -Br, được flo hóa bằng chất flo hóa như DAST, v.v., trong dung môi phù hợp như DCM, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50- 35°C, trong khoảng thời gian 30 -90 phút để tạo hợp chất có công thức (XI).

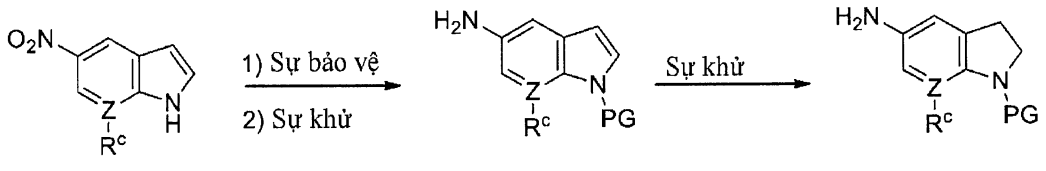
SƠ ĐỒ 4



(XII) (XIII) (XIV)

Theo SƠ ĐỒ 4, hợp chất có công thức (XII), trong đó R^b là halo hoặc C_{1-5}alkyl và X là C, N, O hoặc S, được nitrat hóa trong các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (XII), với chất nitrat hóa như HNO_3 bốc khói, trong dung môi như H_2SO_4, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50°C đến nhiệt độ phòng, trong khoảng thời gian 30 phút, sẽ tạo hợp chất nitro có công thức (XIII). Thực hiện khử hợp chất nitro có công thức (XIII) bằng chất khử như bụi kẽm trong dung dịch NH_4Cl chứa nước, Pd/C trong môi trường khí H_2 (bình cầu khí); trong dung môi phù hợp như EtOH, MeOH, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 – 70°C, trong khoảng thời gian 2-4 giờ để tạo hợp chất amino có công thức (XIV), trong đó R^b là halo hoặc -C_{1-5}alkyl và X là C, N, O hoặc S. Trong một số trường hợp, nhóm bảo vệ được thiết lập trong hợp chất có công thức (XIII) trước khi nhóm nitro bị khử.

SƠ ĐỒ 5

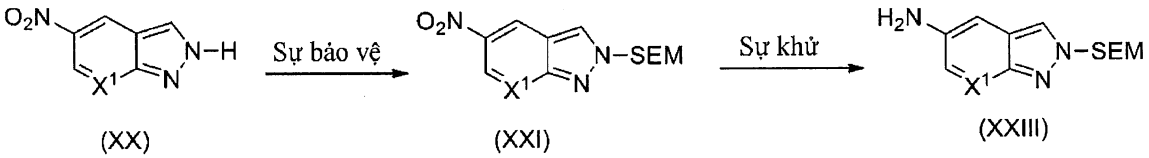


(XV) (XVI) (XVII)

Theo SƠ ĐỒ 5, hợp chất có công thức (XVII), trong đó Z là C-R^c hoặc N, và R^c là H, halo hoặc C_{1-5}alkyl, có thể tạo được từ hợp chất có công thức (XV). Có thể bảo vệ được hợp chất có công thức (XV) bằng nhóm bảo vệ phù hợp (PG) với Boc_2O, trong

dung môi như THF, DMF, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-20°C, trong khoảng thời gian 1 -3 giờ. Tiếp theo khử nhóm nitro bằng chất khử như Pd/C trong môi trường khí H_2 (bình cầu khí); trong dung môi phù hợp như THF, EtOH, MeOH, v.v., ở nhiệt độ phòng, trong khoảng thời gian 12-24 giờ, tạo hợp chất amino có công thức (XVI). Có thể thu được hợp chất inđolin có công thức (XVII), trong đó Z là C-R^c, vàR^c là H, halo hoặc C_{1-5}alkyl, bằng cách tiếp tục khử bằng chất khử như Pd/C trong môi trường khí H_2 (bình cầu khí); trong dung môi phù hợp như EtOH, MeOH, v.v., ở nhiệt độ phòng, trong khoảng thời gian 12-24 giờ.

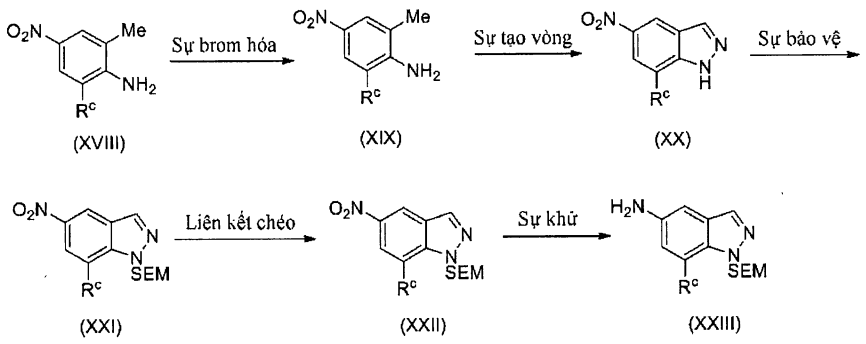
SƠ ĐỒ 6



(XX) (XXI) (XXIII)

Theo SƠ ĐỒ 6, hợp chất có công thức (XXIII), trong đó X^1 là C- R^c hoặc N, R^c là H, -Cl, $-CH_3$, có thể thu được trong hai bước từ hợp chất có công thức (XX). Trong bước thứ nhất, bảo vệ hợp chất có công thức (XX) bằng nhóm bảo vệ phù hợp như SEM, tạo hợp chất có công thức (XXI). Ví dụ, phản ứng của 5-nitro-1H-inđazol với bazơ như NaH, và nhóm bảo vệ (PG) như SEM-Cl, v.v., trong dung môi như DMF, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng, trong khoảng thời gian 1-3 giờ sẽ tạo 5-nitro-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol và 5-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol. Trong bước thứ hai, sự khử hợp chất nitro có công thức (XXI) bằng chất khử phù hợp như Pd/C, v.v., trong dung môi như EtOH, v.v., ở nhiệt độ phòng, trong khoảng thời gian 12-24 giờ sẽ tạo hợp chất có công thức (XXIII).Trong bước bảo vệ, nhóm bảo vệ SEM có thể thực hiện với cả hai nitơ trong vòng có 5 cạnh.

SƠ ĐỒ 7



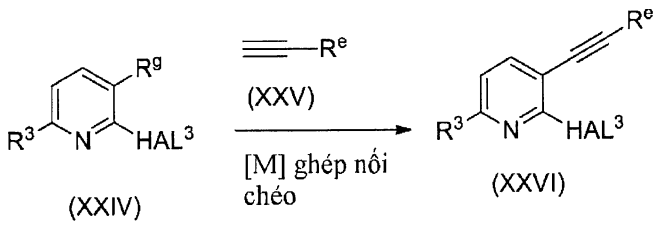
(XVIII) (XIX) (XX)

(XXI) (XXII) (XXIII)

Theo SƠ ĐỒ 7, hợp chất có công thức (XVIII), trong đó R^c là H, halo hoặc C_{1-5}alkyl, có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp. Hợp chất có công thức (XXIII), trong đó R^c là C_{1-5}alkyl, có thể tạo được từ hợp chất có công thức (XVIII), trong đó R^c là H. Brom hóa hợp chất có công thức (XVIII) bằng chất brom hóa như brom, v.v., trong các điều kiện có tính axit, như axit axetic, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng, trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 1 giờ tạo hợp chất anilin có công thức (XIX), trong đó R^c là Br. Hợp chất có công thức (XIX) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp, trong đó R^c là H, halo hoặc C_{1-5}alkyl, được nitrosat hóa sau đó được tạo vòng, trong các điều kiện có tính axit, như axit axetic và natri nitrit, trong dung môi như nước, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 - 20°C, trong khoảng thời gian 30 phút đến 1 giờ để tạo hợp chất có công thức (XX). Sự bảo vệ, sau đó là sự khử hợp chất có công thức (XX), như đã được mô tả, khi R^c là H, halo hoặc C_{1-4}alkyl sẽ tạo hợp chất có công thức (XXIII).

Trong ví dụ khác, bước ghép cặp chéo hợp chất có công thức (XX), trong đó R^c là halo, cho phép đưa vào chất thế mới. Ví dụ, phản ứng của 7-bromo-5-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol trong phản ứng ghép cặp chéo qua trung gian kim loại với anhyđrit alkyl boronic, như trimetylboroxime, với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $Pd(PPh_3)_4$, v.v., bazơ như Cs_2CO_3, K_2CO_3, v.v., trong dung môi phù hợp như 1,4-đioxan, DMF, v.v. ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 105°C, trong khoảng thời gian 16 giờ tạo 7-metyl-5-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol, là hợp chất có công thức (XXII), trong đó R^c là $-CH_3$.

SƠ ĐỒ 8



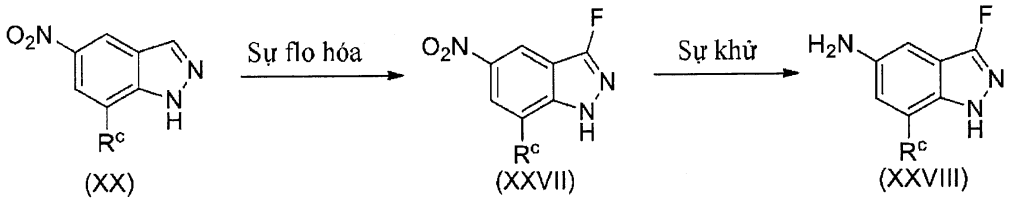
Theo SƠ ĐỒ 8, hợp chất có công thức (XXIV) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp, trong đó R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkoxy, hoặc C_{1-5}haloalkyl, R^g là -Br hoặc I, và HAL^3 là -Br hoặc -Cl, được cho phản ứng trong phản ứng ghép cặp chéo qua trung gian kim loại với alkyn đầu cuối có công thức (XXV), trong đó R^e là C_{1-5}alkyl, C_{1-}

$_5$haloalkyl, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_3)(CH_3)$, C_{3-8}xycloalkyl, tetrahyđrofuran, $-CH_2O$-tetrahyđropyran, hoặc phenyl, 4-flophenyl, với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $PdCl_2(Ph_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, v.v., bazơ amin như Et_3N, v.v., trong dung môi phù hợp như 1,4-đioxan, DMF, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 100°C, trong khoảng thời gian 16 đến 40 giờ, để tạo hợp chất có công thức (XXVI), trong đó R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkoxy, hoặc C_{1-5}haloalkyl, $R^{elà}$ C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_3)(CH_3)$, C_{3-8}xycloalkyl, tetrahyđrofuran, $-CH_2O$-tetrahyđropyran, phenyl, hoặc 4-flophenyl, và HAL^3 là -Br hoặc -Cl.

Hợp chất có công thức (XXIV), trong đó R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkoxy, hoặc C_{1-5}haloalkyl, HAL^3 là -Br hoặc -Cl, và R^g là H hoặc -OH, trong đó R^g được biến đổi thành halogen hoặc triflat (OTf), bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, tạo hợp chất có công thức (XXIV). Hợp chất có công thức (XXIV), trong đó R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkoxy, hoặc C_{1-5}haloalkyl, HAL^3 là -Br hoặc -Cl, và R^g là -Br, -I, -OTf, được cho phản ứng trong các điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian kim loại với alkyn đầu cuối có công thức (XXV) như được mô tả ở phần trên để tạo hợp chất có công thức (XXVI).

Hoặc, hợp chất có công thức (XXIV), trong đó R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkoxy, hoặc C_{1-5}haloalkyl, HAL^3 là -Br hoặc -Cl, và R^g là -I, có thể phải trải qua phản ứng Stille để tạo hợp chất có công thức (XXVI). Ví dụ, 2-clo-3-iođo-6-(triflometyl)pyriđin, với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $Pd(PPh_3)_4$ v.v., chất đồng xúc tác như CuI v.v., và alkynyl stananne, như tributyl(1-propynyl)tin, trong dung môi phù hợp như toluen, DMF v.v. ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 100°C, trong khoảng thời gian 16 giờ, để tạo 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin.

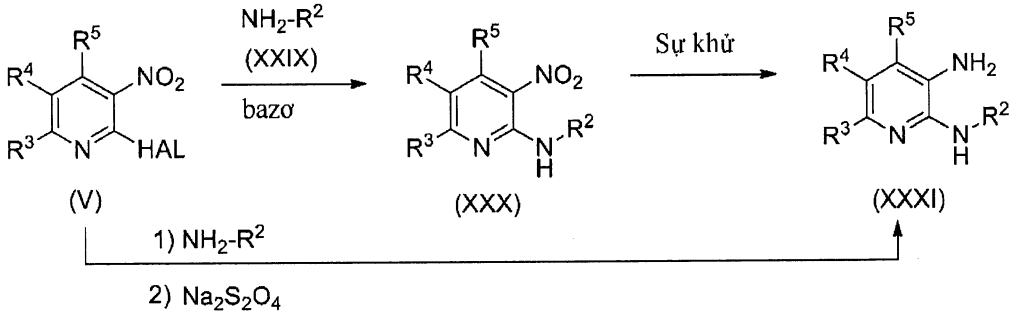
SƠ ĐỒ 9



Theo SƠ ĐỒ 9, hợp chất có công thức (XX), trong đó R^c là H, được flo hóa, với chất flo hóa ưa điện tử như Selectfluor®, trong dung môi như axit axetic, với hợp chất cộng hóa trị như ACN, được gia nhiệt trong môi trường vi sóng đến 150°C, trong

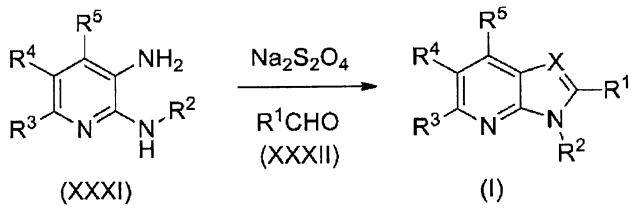
khoảng thời gian 30 phút, để tạo hợp chất có công thức (XXVII). Hợp chất nitro có công thức (XXVII) được khử trong các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, và như đã được mô tả, để tạo hợp chất có công thức (XXVIII), trong đó R^c là H.

SƠ ĐỒ 10



Theo SƠ ĐỒ 10, halopyriđin được thay thế có công thức (V) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp được cho phản ứng với amin có công thức (XXIX) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp với sự có mặt của bazơ như DIEA, TEA, v.v., trong dung môi như EtOH, DMF, THF, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 110°C, được gia nhiệt theo cách thông thường hay trong điều kiện vi sóng, để tạo hợp chất có công thức (XXX). Như được mô tả trong các sơ đồ trên, các amin có công thức (XXIX) có thể được tổng hợp bao gồm các amin có công thức (XIV), (XVI), (XVII), (XXIII), và (XXVIII); tất cả chúng có thể được hoặc không được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ như BOC hoặc SEM. Sự khử nhóm nitro của hợp chất có công thức (XXX), sử dụng các phương pháp như đã được mô tả, sẽ tạo hợp chất có công thức (XXXI). Trong một phương pháp khác, halopyriđin được thay thế có công thức (V) được cho phản ứng với amin có công thức (XXIX) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ bằng khoảng 110°C, trong khoảng thời gian 3 giờ, sau đó thêm natri đithionit, gia nhiệt thêm ở nhiệt độ bằng khoảng 110°C, trong khoảng thời gian 5 giờ, để tạo hợp chất có công thức (XXXI).

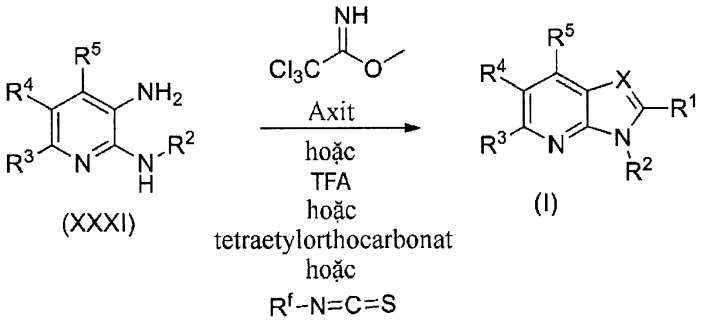
SƠ ĐỒ 11



Theo SƠ ĐỒ 11, hợp chất có công thức (XXXI), R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, hoặc C_{1-5}alkoxy, R^4 là H hoặc C_{1-5}alkyl, và R^5 là H, được cho phản ứng với alđehyt có công thức (XXXII), trong đó R^1 là $-CH_2CH_2CO_2CH_3$, C_{1-5}alkyl, phenyl, benzyl, 4-flophenyl, 2-clophenyl, C_{3-8}xycloalkyl, $-(CH_2)C_{3-8}$xycloalkyl, 6-flo-3-pyriđyl, 2-flo-4-pyriđyl, tetrahyđropyran, tetrahyđrofuran, pyrazin-2-ylmetyl, thienyl, 2-furyl, với sự có mặt của natri đithionit, trong dung môi phù hợp như DMF, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80-120°C, trong khoảng thời gian 12-18 giờ để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N. Trong các trường hợp trong đó nhóm NH_2-R^2 sử dụng nhóm bảo vệ, bước khử bảo vệ được thêm ở giai đoạn cuối để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N.

Theo phương pháp tương tự, hợp chất có công thức (XXXI), được cho phản ứng với alđehyt có công thức (XXXII) với sự có mặt của chất xúc tác như $Cu(OAc)_2$, trong dung môi như AcOH, ở nhiệt độ bằng khoảng 40°C, trong khoảng thời gian khoảng 2-5 giờ, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N.

SƠ ĐỒ 12



Theo SƠ ĐỒ 12, hợp chất có công thức (XXXI), trong đó R^3 là C_{1-5}haloalkyl, và R^4 và R^5 là H, được cho phản ứng với metyl 2,2,2-tricloaxetimiđat, trong dung môi như AcOH, v.v., trong khoảng thời gian 12-18 giờ, ở nhiệt độ bằng khoảng nhiệt độ phòng đến 70°C, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là $-CCl_3$, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, và R^5 là H.

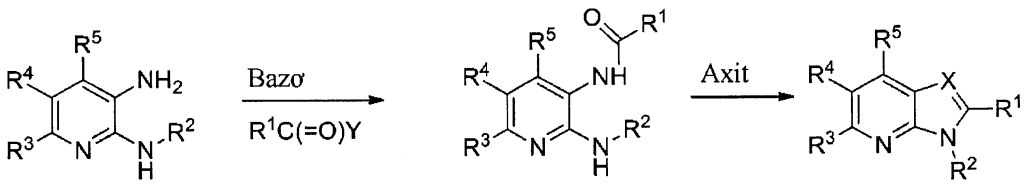
Theo phương pháp tương tự, hợp chất có công thức (XXXI), trong đó R^3 là C_{1-5}haloalkyl, và R^4 và R^5 là H, được cho phản ứng với axit trifloaxetic (TFA), axit 2,2-điflopropanoic, axit 2,2-đifloaxetic, axit 3,3,3-triflopropanoic, v.v., có hay không có dung môi như axit triflometansulfonic, ở nhiệt độ bằng khoảng 70 -120°C, trong khoảng

thời gian 12-72 giờ, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, và R^1 là -C_{1-5}haloalkyl.

Theo phương pháp tương tự, hợp chất có công thức (XXXI), trong đó R^3 là C_{1-5}haloalkyl, và R^4 và R^5 là H, được cho phản ứng với tetraetylorthocarbonat trong khoảng thời gian 12-18 giờ, ở nhiệt độ bằng khoảng nhiệt độ phòng đến 70°C, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, và R^1 là -OCH_2CH_3.

Theo phương pháp tương tự, hợp chất có công thức (XXXI), trong đó R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^4 và R^5 là H, được cho phản ứng với hợp chất isoxyanat có công thức R^f-N=C=S, trong đó R^f là C_{1-5}alkyl hoặc C_{3-8}xycloalkyl, chất ghép cặp như đixyclohexyl carbođiimit, trong khoảng thời gian 12-18 giờ, ở nhiệt độ bằng khoảng nhiệt độ phòng đến 70°C, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, và R^1 là -NH(C_{1-5}alkyl) hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl).

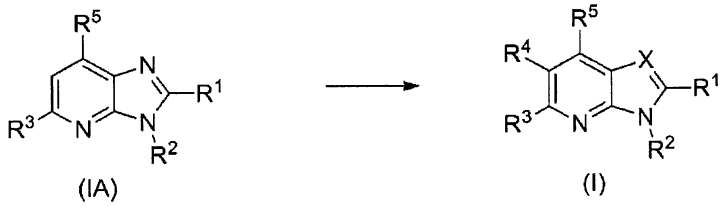
SƠ ĐỒ 13



Theo SƠ ĐỒ 13, hợp chất amino pyriđin được thay thế có công thức (XXXI), trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, C_{3-8}xycloalkyl, R^4 là H, và R^5 là H, hoặc C_{1-5}alkyl, được axyl hóa bằng axit hoạt tính được thay thế có công thức R^1(C=O)Y, trong đó R^1 là C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, hoặc heteroaryl, và Y là -OH hoặc -Cl. Ví dụ, hợp chất có công thức (XXXI) được cho phản ứng với axit có công thức R^1(C=O)Y với sự có mặt của chất tách nước như HOBt/EDAC, CDI, HATU, HOAT, anhyđrit propylphosphonic (T_3P), bazơ được chọn phù hợp như DIPEA, TEA, v.v., trong dung môi như toluen, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM, hoặc hỗn hợp của chúng, để tạo hợp chất có công thức (XXXII). Theo phương án ưu tiên cụ thể, thu được hợp chất có công thức (XXXII) bằng cách sử dụng chất tách nước HATU, bazơ TEA, và dung môi DMF. Theo phương án khác, hợp chất có công thức (XXXI) được cho phản ứng với axit có công thức R^1(C=O)Y với sự có mặt của NaH trong DMF ở 60°C. Hoặc, hợp chất có công thức (XXXI) được cho phản ứng với clorua axit có công thức R^1(C=O)Y với sự có mặt của bazơ như DIPEA, TEA, v.v., trong dung môi hữu cơ như toluen, MeCN, EtOAc, DMF,

THF, DCM, v.v., để tạo hợp chất có công thức (XXXII). Hợp chất có công thức (XXXII) được tạo vòng thành hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, với sự có mặt của axit, như axit axetic, v.v., ở 80°C trong 16 giờ.

SƠ ĐỒ 14



Theo SƠ ĐỒ 14, hợp chất có công thức (IA), trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl, và R^5 là H, được oxy hóa trong các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, để tạo hợp chất có công thức (I) trong đó R^5 là -OH. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (IA), trong đó R^1 là 4-flophenyl, R^2 là benzo[d]thiazol-2(3H)-on, R^3 là -CH^3, R^5 là H, được oxy hóa bằng chất oxy hóa như *m*CPBA, v.v., trong dung môi phù hợp như AcOH, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100-130°C, được gia nhiệt bằng phương pháp thông thường hoặc trong môi trường vi sóng, tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, và R^5 là -OH.

Hợp chất có công thức (IA), trong đó R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^3 là halo, R^5 là H, được cho phản ứng trong phản ứng ghép cặp chéo được xúc tác bởi sắt, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl. Ví dụ, hợp chất có công thức (IA), trong đó R^3 là -Cl, được cho phản ứng với chất xúc tác bằng sắt phù hợp như iron (III) axetylaxetonat ($Fe(acac)_3$), thuốc thử alkylmagnesium, chất phụ gia như NMP, trong dung môi phù hợp như THF, v.v., để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^3 là C_{1-5}alkyl. Theo phương án ưu tiên, chất xúc tác bằng sắt là $Fe(acac)_3$.

Hợp chất có công thức (IA), trong đó R^3 là halo, được cho phản ứng với amin phù hợp trong phản ứng thay thế ái nhân trong các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Ví dụ, hợp chất có công thức (IA), trong đó R^3 là -F, được cho phản ứng với ái nhân như piperiđin, morpholin, $-N(CH_3)_2$, v.v., bazơ như DIEA, v.v., trong dung môi phù hợp như DMSO, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90-120°C, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^3 là piperiđin.

Hợp chất có công thức (IA), trong đó R^3 và R^5 là H, và R^1 là phenyl, được điflometyl hóa để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^3 là $-CHF_2$, R^5 là H,

và R^1 là phenyl; hoặc trong đó R^3 là H, R^5 là -CHF_2 và R^1 là phenyl; hoặc trong đó R^3 và R^5 là H và R^1 là 4-điflometylphenyl. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (IA), trong đó R^3 và R^5 là H, và R^1 là phenyl, với kẽm điflometansulfinat, *tert*-butyl hyđroperoxit, trong dung môi phù hợp như DCE, DMSO, H_20, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ bằng khoảng 50-100°C, trong khoảng thời gian 24-73 giờ. Theo phương pháp tương tự, hợp chất có công thức (IA) trong đó R^3 và R^5 là H, và R^1 là phenyl, được alkyl hóa sử dụng bis((isopropylsulfinyl)oxy)zinc thay kẽm điflometansulfinat, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^3 là H, R^5 là -$CH(CH_3)_2$ và R^1 là phenyl.

Hợp chất có công thức (I) trong đó X là N, R^3 là -CH_2OH, và R^5 là H, được điều chế từ hợp chất có công thức (IA), trong đó R^3 là -CO_2H, và R^5 là H trong hai bước. Công thức (IA), trong đó R^3 là -CO_2H, và R^5 là H trước hết được este hóa, sử dụng các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Ví dụ, phản ứng với axit phù hợp, như *p*-TsOH, H_2SO_4, v.v., trong dung môi rượu phù hợp như MeOH, EtOH v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50-80°C, sẽ tạo hợp chất có công thức (IA), trong đó R^3 là -CO_2C_{1-5}alkyl, và R^5 là H. Trong bước thứ hai, sự khử hợp chất este có công thức (IA), trong đó R^3 là -CO_2C_{1-5}alkyl, và R^5 là H bằng chất khử phù hợp như LAH, v.v., trong dung môi phù hợp như THF, v.v., tạo hợp chất có công thức (I) trong đó X là N, R^3 là -CH_2OH, và R^5 là H.

Hợp chất có công thức (I) trong đó X là N, R^1 là -$CH_2CH_2CH_2OH$, R^3 là -C_{1-5}haloalkyl, và R^5 là H, được điều chế từ hợp chất có công thức (IA), trong đó R^1 là -$CH_2CH_2CO_2CH_3$, R^3 là -C_{1-5}haloalkyl, và R^5 là H, sử dụng các điều kiện khử như đã được mô tả. Theo phương án ưu tiên, chất khử là LAH và dung môi là THF.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là -C(=O)NH(C_{1-5}alkyl), -C(=O)N(C_{1-5}alkyl)$_2$,-C(=O)azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, hoặc -C(=O)NH-phenyl, R^3 là -C_{1-5}haloalkyl, và R^5 là H được điều chế từ hợp chất có công thức (1A), trong đó R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^3 là -C_{1-5}haloalkyl, và R^5 là H. Ví dụ, hợp chất có công thức (1A), trong đó $R^{11à}$ -CCl_3, được cho phản ứng với amin như azetiđin, anilin, -NH(C_{1-5}alkyl)$_2$, bazơ như K_2CO_3, $NaHCO_3$, v.v., trong dung môi như ACN, THF, DMF, H_2O, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65-90°C, trong khoảng thời gian 12-24 giờ, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^1 là -C(=O)NH(C_{1-5}alkyl), -C(=O)N(C_{1-5}alkyl)$_2$,-C(=O)azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, hoặc -C(=O)NH-phenyl. Trong phương

pháp tương tự, xyclopropyl amin là amin, TEA là bazơ, và thuốc thử ghép cặp như HOBt được thêm.

Hợp chất có công thức (1A) trong đó R^2 được thay thế bằng -Br, được cho phản ứng trong phản ứng ghép cặp chéo qua trung gian kim loại để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 được thay thế bằng -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CH=CH-CH_2OH, và phenyl. Ví dụ, 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin được cho phản ứng với axit phenyl boronic, este boronat, v.v., với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $PdCl_2$(dtbpf), $Pd(PPh_3)_4$, v.v., bazơ như K_3PO_4, Na_2CO_3 chứa nước, v.v., trong dung môi phù hợp như 1,4-đioxan, DMF, v.v. được gia nhiệt trong môi trường vi sóng ở 100°C, trong khoảng thời gian 30 phút để tạo hợp chất có công thức (I), cụ thể 3-(7-phenyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Trong đó este boronat có nhóm bảo vệ như THP đã được thiết lập, bước khử bảo vệ sau bước ghép cặp là cần thiết để tạo hợp chất có công thức (I). Trong ví dụ khác, 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin có thể phải trải qua phản ứng Stille, với tributylvinyltin, v.v., với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $Pd(PPh_3)_4$, v.v., trong dung môi phù hợp như toluen, v.v. được gia nhiệt trong môi trường vi sóng ở 140°C, trong khoảng thời gian 45 phút để tạo hợp chất có công thức (I), cụ thể 2,5-bis(triflometyl)-3-(7-vinyl-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.

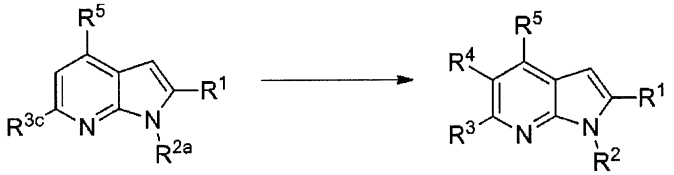
Hợp chất có công thức (IA), trong đó R^1 và R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^5 là H, và R^2 là 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin-5-yl, được oxy hóa trong các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, để tạo hợp chất oxit N có công thức (I), trong đó X là N, R^1 và R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^5 là H, và R^2 là 1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin 7-oxit. Ví dụ, 5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin được cho phản ứng với H_2O_2 và TFAA, trong dung môi như DCM, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng, để tạo 5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin 7-oxit.

Hợp chất có công thức (IA), trong đó R^1 là C_{3-8}xycloalkyl, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^5 là H, và R^2 là benzo[d]thiazol-2(3H)-on được alkyl hóa bằng chất alkyl hóa như MeI, v.v., bazơ như NaH, v.v., trong dung môi phù hợp như DMF, v.v., để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^1 là C_{3-8}xycloalkyl, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^5 là H, và R^2 là 3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on.

Hợp chất có công thức (IA), trong đó R^1 là C_{1-5}alkyl, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^5 là H, và R^2 1H-inđazol-5-yl được thay thế bằng -Br, được triti hóa, bằng phản ứng với Pd/C, khí ^3H, trong dung môi phù hợp như EtOH, v.v., trong khoảng thời gian 8-12 giờ, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^1 là C_{1-5}alkyl, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^5 là H, và R^2 1H-inđazol-5-yl được thay thế bằng ^3H.

Hợp chất có công thức (IA), trong đó R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^5 là H, và R^2 được thay thế bằng -CH=CH-CH_2OH, được khử, trong các điều kiện hyđro hóa mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^5 là H, và R^2 được thay thế bằng -$CH_2CH_2CH_2OH$ hoặc -$CH_2CH_2CH_3$. Theo phương án ưu tiên, phản ứng được thực hiện trong lò phản ứng H-Cube, trong áp suất H_2 là 60 bar, trong dung môi phù hợp như MeOH hoặc EtOH, và Pd/C là chất xúc tác. Theo phương pháp tương tự, hợp chất có công thức (1A), trong đó R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^3 là -CH=CH-CH_2OH, và R^5 là H được khử thành hợp chất có công thức (I) trong đó X là N, R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^3 là -$CH_2CH_2CH_2OH$ hoặc -$CH_2CH_2CH_3$, và R^5 là H.

SƠ ĐỒ 15



Theo SƠ ĐỒ 15, hợp chất có công thức (IB), trong đó R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ, benzo[d]thiazol-2(3H)-on, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđinyl, trong đó mỗi R^{2a} tùy ý được thế bằng halo, hoặc C_{1-5}alkyl, bị hủy bảo vệ bằng axit như TFA, HCl, v.v., trong dung môi phù hợp như DCM, v.v., để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N và R^2 là 1H-inđazol, benzo[d]thiazol-2(3H)-on, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđinyl, trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế bằng halo, hoặc C_{1-5}alkyl.

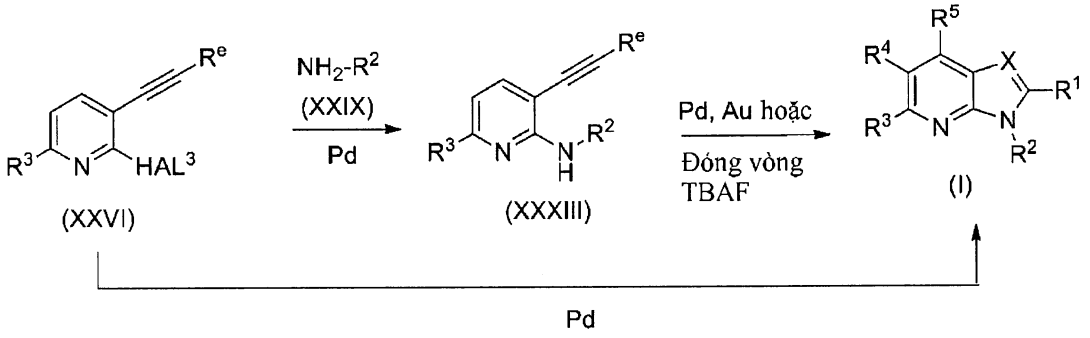
Hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{3-8}xycloalkyl, R^{3c} là -OH, R^5 là H, và R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ, benzo[d]thiazol-2(3H)-on, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđinyl, trong đó mỗi R^{2a} tùy ý được thế bằng halo, hoặc C_{1-5}alkyl, được alkyl hóa trong các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, ví dụ, phản ứng bằng chất alkyl hóa như MeI, v.v., bazơ như NaH, LiH v.v., trong dung môi phù hợp như DMF,

v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng, để tạo hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{3c} là -C_{1-5}alkoxy. Việc hủy bảo vệ trimetylsilyl tiếp theo cho hợp chất có công thức (IB), sử dụng các điều kiện như đã được mô tả, tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^1 là C_{3-8}xycloalkyl, R^3 là -C_{1-5}alkoxy, R^5 là H, và R^2 là 1H-inđazol, benzo[d]thiazol-2(3H)-on, hoặc 1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin mỗi loại tùy ý được thế bằng halo, hoặc C_{1-5}alkyl.

Hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^{3c} là halo, R^5 là H, và R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ, được cho phản ứng trong phản ứng ghép cặp chéo qua trung gian kim loại với alkylzinc halogenua để tạo hợp chất có công thức (IB), trong đó R^{3c} là C_{3-8}xycloalkyl. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^{3c} là halo, R^5 là H, và R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ với chất xúc tác paladi như $Pd(OAc)_2$, phối tử như Ru-Phos, v.v., trong dung môi phù hợp như THF, v.v., tạo hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^{3c} là C_{3-8}xycloalkyl, R^5 là H, và R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ. Sự khử nhóm bảo vệ trimetylsilyl sử dụng các điều kiện như đã được mô tả sẽ tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^1 là C_{1-5}haloalkyl, R^3 là C_{3-8}xycloalkyl, R^5 là H, và R^2 là 1H-inđazol.

Hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{1-5}alkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ, R^{3c} là -$C(=O)N(CH_3)OCH_3$, và R^5 là H, được cho phản ứng với metylmagie bromua, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -45 đến 0°C, để tạo hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{1-5}alkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ, R^{3c} là -$C(=O)CH_3$, và R^5 là H. Hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{1-5}alkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ, R^{3c} là -$C(=O)CH_3$, và R^5 là H, được flo hóa trong các điều kiện đã được mô tả để tạo hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{1-5}alkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ, R^{3c} là -CF_2CH_3, và R^5 là H. Theo phương án ưu tiên, chất flo hóa là DAST. Hợp chất có công thức (IB), trong đó R^1 là C_{1-5}alkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ, R^{3c} là -CF_2CH_3, và R^5 là H bị khử bảo vệ sử dụng các điều kiện như đã được mô tả để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là N, R^1 là C_{1-5}alkyl, R^2 là 1H-inđazol, R^3 là -CF_2CH_3, và R^5 là H.

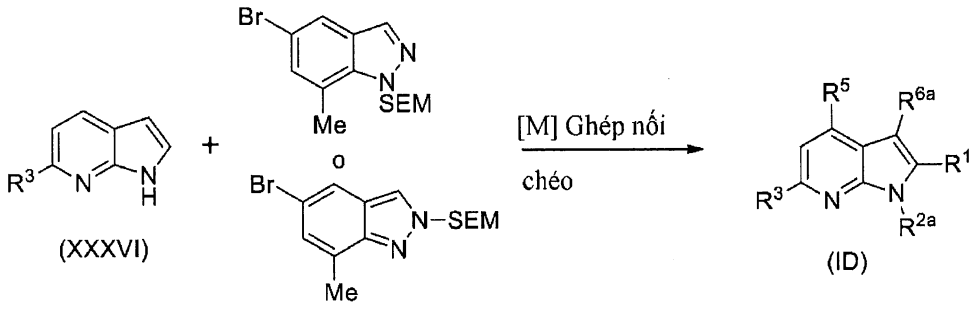
SƠ ĐỒ 16



Theo SƠ ĐỒ 16, hợp chất có công thức (XXVI), trong đó $R^{3là}$ H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, hoặc C_{1-5}alkoxy, và HAL^3 là -Br hoặc -Cl, được cho phản ứng "one-pot" (phản ứng hóa học trong đó một chất phản ứng phải trải qua các phản ứng hóa học liên tiếp chỉ trong một lò phản ứng, nhằm tiết kiệm thời gian, tài nguyên và tăng sản lượng) S_NAr qua trung gian kim loại với hợp chất amin có công thức (XXIX), và tạo vòng chất trung gian amino alkynyl pyriđin. Hợp chất có công thức (XXVI) với sự có mặt của chất xúc tác paladi như chất tiền xúc tác thế hệ thứ ba BrettPhos Pd, $Pd_2(dba)_3$, v.v., có hoặc không có phối tử như XantPhos, XPhos, DavePhos, v.v., bazơ như Cs_2CO_3, K_2CO_3 v.v., trong dung môi phù hợp như 1,4-đioxan, toluen, v.v. ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 - 110°C, trong khoảng thời gian 3 đến 18 giờ, tạo hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, hoặc C_{1-5}alkoxy, và R^1 là C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, -CH_2OCH_3, -$CH(OCH_3)(CH_3)$, C_{3-8}xycloalkyl, tetrahyđrofuran, -CH_2O-tetrahyđropyran, phenyl, hoặc 4-flophenyl.

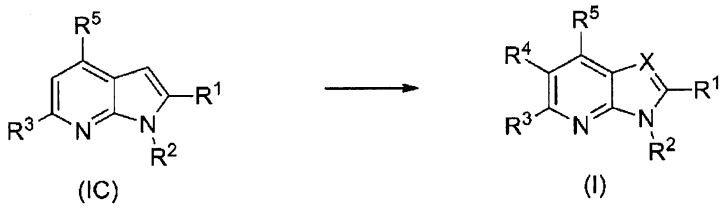
Hoặc, trong quy trình hai bước, bắt đầu từ hợp chất có công thức (XXVI) tạo hợp chất có công thức (I) qua hợp chất alkynyl pyriđin có công thức (XXXIII). Hợp chất có công thức (XXXIII), có thể tạo được từ hợp chất có công thức (XXIV) và hợp chất có công thức (XXIX) NH_2-R^2, với sự có mặt của chất xúc tác paladi như chất tiền xúc tác thế hệ thứ ba BrettPhos Pd v.v., bazơ như Cs_2CO_3, K_2CO_3 v.v., trong dung môi phù hợp như 1,4-đioxan, toluen, v.v. ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 - 120°C, trong khoảng thời gian 12 đến 96 giờ, để tạo hợp chất có công thức (XXXIII). Hợp chất có công thức (XXXIII) đóng vòng trong các điều kiện qua trung gian Pd nói trên hoặc với sự có mặt của chất xúc tác vàng như $AuCl_3$, v.v., trong dung môi như EtOH, MeOH, v.v. ở 80°C, trong khoảng thời gian 30 phút, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là CH. Có thể đóng vòng bằng cách sử dụng thuốc thử như TBAF.

SƠ ĐỒ 17



Theo SƠ ĐỒ 17, hợp chất có công thức (1D) có thể tạo được từ phản ứng ghép cặp chéo qua trung gian kim loại của hợp chất có công thức (XXXVI), trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl hoặc C_{1-5}haloalkyl, với, 5-bromo-7-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol hoặc 5-bromo-7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol, với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $[Pd(II)(\pi\text{-Cinnamyl})Cl]_2$ v.v., phối tử như BippyPhos, bazơ như NaO*t*Bu, v.v., trong dung môi phù hợp như 1,4-đioxan, được gia nhiệt trong môi trường vi sóng ở 150 -180°C, trong khoảng thời gian 30 phút.

SƠ ĐỒ 18

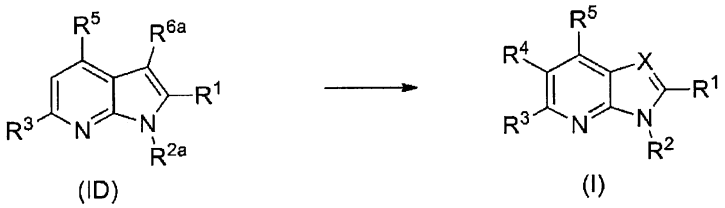


Theo SƠ ĐỒ 18, hợp chất hyđroxymetyl có công thức (IC), trong đó R^1 là CH_2OH, được mesyl hóa, sau đó bị khử để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là CH, R^1 là C_{1-5}alkyl, và R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkoxy, hoặc C_{1-5}haloalkyl. Trong phương pháp mysel hóa ưu tiên, chất mesyl hóa là metansulfonyl clorua, bazơ là DIEA, và dung môi là DCM. Trong phương pháp khử ưu tiên, các điều kiện khử là Pd/C, trong môi trường khí H_2, trong dung môi như MeOH.

Hợp chất hyđroxymetyl có công thức (IC) trong đó R^1 là CH_2OH, được oxy hóa thành alđehyt có công thức (IC) trong đó R^1 là CHO, sử dụng các điều kiện oxy hóa mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, ví dụ, DMP (Dess-Martin periodinane), SO_3-pyriđin, các điều kiện Swern [$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N], PCC, v.v., trong dung môi như EtOAc, DMSO, DCM, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -78°C đến nhiệt độ phòng. Theo phương án ưu tiên, hợp chất có công thức (IC) được oxy hóa

bằng Dess-Martin periodinane, trong DCM, ở 20°C trong 1 giờ. Hợp chất carbonyl có công thức (IC) trong đó R^1 là CHO, được flo hóa bằng chất flo hóa như, DAST, XtalFluor®, Deoxo-Fluor®, v.v., trong dung môi phù hợp như DCM, v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 50°C, trong khoảng thời gian 2-16 giờ. Theo phương án ưu tiên, hợp chất có công thức (IC) trong đó R^1 là CHO, được cho phản ứng với chất flo hóa như DAST, trong dung môi phù hợp như DCM, ở 0 đến 30°C, trong 5 giờ, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là CH, và R_1 là CHF_2.

SƠ ĐỒ 19

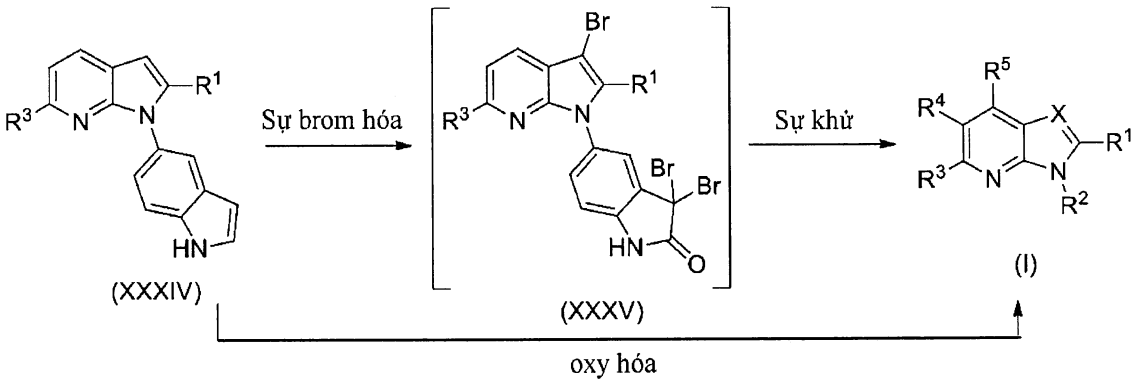


Theo SƠ ĐỒ 19, hợp chất có công thức (1D), trong đó R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^1 và R^{6a} là H, và R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ tùy ý được thế bằng halo, hoặc C_{1-5}alkyl, được cho phản ứng trong các điều kiện formyl hóa Vilsmeier-Haack ($POCl_3$, DMF), để tạo hợp chất có công thức (1D) trong đó R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ tùy ý được thế bằng halo hoặc C_{1-5}alkyl, và R^{6a} là C(=O)H. Sản phẩm bổ sung của phản ứng Vilsmeier-Haack là hợp chất có công thức (I), trong đó X là CR^6, R^6 là H, R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, và R^2 là 1H-inđazol tùy ý được thế bằng C_{1-5}alkyl. Sự khử nhóm bảo vệ trimetylsilyl của hợp chất có công thức (1D) sử dụng các điều kiện như đã được mô tả tạo hợp chất có công thức (1D) trong đó R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^{2a} là 1H-inđazol tùy ý được thế bằng halo hoặc C_{1-5}alkyl, và R^{6a} là C(=O)H. Phản ứng Baeyer-Villiger của hợp chất có công thức (1D) trong đó R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^{2a} là 1H-inđazol tùy ý được thế bằng C_{1-5}alkyl, với *m*CPBA và việc loại bỏ nhóm axetat thu được tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là CR^6, R^6 là -OH, R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, và R^2 là 1H-inđazol tùy ý được thế bằng C_{1-5}alkyl.

Hợp chất có công thức (1D) trong đó R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ tùy ý được thế bằng halo hoặc C_{1-5}alkyl, và R^{6a} là C(=O)H. Hoặc, nhóm chức alđehyt trong hợp chất có công thức (XIII), được flo hóa bằng chất flo hóa như, DAST, XtalFluor®, Deoxo-Fluor®, v.v., trong dung môi phù hợp như DCM,

v.v., ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 50°C, trong khoảng thời gian 2-16 giờ. Theo phương án ưu tiên, hợp chất có công thức (1D) trong đó R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ tùy ý được thế bằng C_{1-5}alkyl, được cho phản ứng với chất flo hóa như DAST, trong dung môi phù hợp như DCM, ở 0 đến 50°C, trong 16 giờ, để tạo hợp chất có công thức (ID) trong đó X là CR^6, R^6 là -C_{1-5}haloalkyl, R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, R^{2a} là 1H-inđazol được trimetylsilyl bảo vệ tùy ý được thế bằng C_{1-5}alkyl. Sự khử nhóm bảo vệ trimetylsilyl của hợp chất có công thức (1D) sử dụng các điều kiện như đã được mô tả tạo hợp chất có công thức (1), X là CR^6, R^6 là -C_{1-5}haloalkyl, R^1 là H, R^3 là C_{1-5}haloalkyl, và R^2 là 1H-inđazol tùy ý được thế bằng halo hoặc C_{1-5}alkyl.

SƠ ĐỒ 20



Theo SƠ ĐỒ 20, hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkoxy, hoặc C_{1-5}haloalkyl, R^1 là C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, -CH_2OCH_3, -$CH(OCH_3)(CH_3)$, C_{3-8}xycloalkyl, tetrahyđrofuran, -CH_2O-tetrahyđropyran, phenyl, hoặc 4-flophenyl, có thể tạo được từ hợp chất có công thức (XXXIV) trong hai bước. Trong bước thứ nhất, hợp chất có công thức (XXXIV) được brom hóa thành chất trung gian tribrom (XXXV), sử dụng pyriđinium tribromua trong *t*BuOH ở 20°C trong 2-3 giờ. Chất trung gian (XXXV) được sử dụng trực tiếp trong bước thứ hai mà không cần phân lập. Chất trung gian tribromua (XXXV) có thể bị khử bằng chất khử, như bụi kẽm, trong dung môi như axit axetic, v.v., ở 20°C, trong khoảng thời gian 30 phút đến 1 giờ. Theo phương án ưu tiên, hợp chất có công thức (XXXV) được cho phản ứng với bụi kẽm trong axit axetic ở 20°C trong 30 phút để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là C-R^6, R^6 là Br, $R^{1là}$ C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, -CH_2OCH_3, -$CH(OCH_3)(CH_3)$, C_{3-8}xycloalkyl, tetrahyđrofuran, -CH_2O-tetrahyđropyran, phenyl, hoặc 4-flophenyl, R^3 là H, halo, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}alkoxy, hoặc C_{1-5}haloalkyl, và R^2 là inđolin-2-on. Trong một phương pháp khác, hợp chất có công thức (XXXIV) được oxy hóa

bằng pyriđinium tribromua trong dung môi như nước, AcOH, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80-90°C, trong khoảng thời gian 16-24 giờ, để tạo hợp chất có công thức (I), trong đó X là C-R^6 và R^6 là H.

Sự hợp nhất của ^{18}F hoặc ^{19}F trong hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là pyriđinyl được thay thế bằng -Cl, -Br, -F, được thực hiện theo phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 444 và 445. Bằng phương pháp tương tự, các hợp chất có công thức (I) khác có thể được điều chế để sử dụng trong các nghiên cứu PET.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển đổi thành các muối tương ứng của chúng bằng các phương pháp mà người có trình độ bình thường trong ngành đã biết. Ví dụ, amin có công thức (I) được xử lý bằng axit trifloaxetic, HCl, hoặc axit xitric trong dung môi như Et_2O, CH_2Cl_2, THF, CH_3OH, cloform, hoặc isopropanol để tạo dạng muối tương ứng. Hoặc, các muối của axit trifloaxetic hoặc axit formic được tạo trong các điều kiện tinh chế bằng HPLC pha đảo. Có thể thu được các dạng tinh thể của các muối dược dụng của các hợp chất có công thức (I) dưới dạng tinh thể bằng cách tái kết tinh từ các dung môi phân cực (bao gồm các hỗn hợp của các dung môi phân cực và các hỗn hợp chứa nước của các dung môi phân cực) hoặc từ các dung môi không phân cực (bao gồm các hỗn hợp của các dung môi không phân cực).

Trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm không đối xứng, chúng có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh. Khi các hợp chất có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng, chúng có thể tồn tại thêm dưới dạng chất đồng phân không đối quang. Cần hiểu rằng tất cả các đồng phân nói trên và hỗn hợp của chúng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế này.

Có thể thu được các hợp chất được điều chế theo các sơ đồ nói trên dưới dạng đơn, như các chất đồng phân đối ảnh đơn, bằng cách tổng hợp cụ thể theo dạng, hoặc bằng cách phân giải. Hoặc, có thể thu được các hợp chất được điều chế theo các sơ đồ nói trên dưới dạng hỗn hợp với nhiều dạng khác nhau, như hỗn hợp triệt quang (1:1) hoặc không triệt quang (không 1:1). Trong trường hợp thu được các hỗn hợp triệt quang hoặc không triệt quang, các chất đồng phân đối ảnh đơn có thể được phân lập bằng các phương pháp tách thông thường mà người có trình độ bình thường trong ngành đã biết, như phép sắc ký không đối xứng, tái kết tinh, hình thành muối đồng phân lập thể không đối ảnh (quang), dẫn xuất thành các phức đồng phân lập thể không đối ảnh, biến đổi sinh học hoặc biến đổi enzym.

Trong trường hợp thu được các hỗn hợp đồng phân vùng hoặc đồng phân lập thể không đối ảnh, nếu có, các chất đồng phân đơn có thể được tách bằng các phương pháp thông thường như sắc ký hoặc tinh thể hóa.

Sau đây là các ví dụ cụ thể nhằm minh họa sáng chế một cách chi tiết hơn và các phương án ưu tiên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Để thu được các hợp chất mô tả trong các ví dụ dưới đây và dữ liệu phân tích tương ứng, các quy trình thử nghiệm và phân tích sau đây cần được tuân thủ, trừ khi có chỉ định khác.

Trừ khi được quy định khác, các hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng (rt) trong môi trường khí nitơ. Khi các dung dịch được "làm khô," chúng thường được làm khô bằng các chất làm khô như Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$. Trong trường hợp hỗn hợp, dung dịch, và các chiết xuất được "cô đặc", chúng thường được cô đặc trong một thiết bị bay hơi quay dưới áp suất giảm. Phản ứng trong điều kiện chiếu xạ vi sóng được thực hiện trong thiết bị Biotage Initiator hoặc CEM (lò phản ứng vi sóng) Discover.

Đối với các phản ứng được thực hiện trong các điều kiện dòng chảy liên tục, cụm từ "được chảy qua máy trộn LTF-VS" đề cập đến việc sử dụng Chemyx Fusion 100 Touch Syringe Pump được nối tiếp qua ống PTFE (PolyTetraFloetylen) 1/16" đến máy trộn LTF-VS (Little Things Factory GmbH (http://www.ltf-gmbh.com), trừ khi được quy định khác.

Phép sắc ký silica gel pha thường (FCC) được thực hiện trên silica gel (SiO_2) sử dụng các ống được đóng gói trước.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP HPLC) điều chế được thực hiện trên:

Agilent HPLC với cột Xterra Prep RP18 (5 μM, 30 x 100 hoặc 50 x 150 mm) hoặc cột XBridge C18 OBD (5 μM, 30 x 100 hoặc 50 x 150 mm), và pha động 5 % ACN trong 20 mM NH_4OH được giữ trong 2 phút, sau đó gradien 5-99 % ACN trong 15 phút, sau đó giữ trong 99 % ACN trong 5 phút, với lưu lượng bằng 40 hoặc 80 mL/phút.

hoặc

Shimadzu LC-8A Series HPLC với cột Inertsil ODS-3 (3 µm, 30 x 100 mm, T = 45°C), pha động 5 % ACN trong H_2O (cả hai với TFA 0,05 %) được giữ trong 1 phút, sau đó građien 5-99 % ACN trong 6 phút, sau đó giữ trong 99 % ACN trong 3 phút, với lưu lượng bằng 80 mL/phút.

hoặc

Shimadzu LC-8A Series HPLC với cột XBridge C18 OBD (5 µm, 50 x 100 mm), pha động 5 % ACN trong H_2O (cả hai với TFA 0,05 %) được giữ trong 1 phút, sau đó građien 5-99 % ACN trong 14 phút, sau đó giữ trong 99 % ACN trong 10 phút, với lưu lượng bằng 80 mL/phút.

hoặc

Gilson HPLC với cột XBridge C18 (5 µm, 100 x 50 mm), pha động 5-99 % ACN trong NH_4OH 20 mM trong 10 phút, sau đó giữ trong 99 ACN trong 2 phút, với lưu lượng bằng 80 mL/phút.

Kiểm tra kiểm soát chất lượng bao gồm sự đồng nhất và sự tinh khiết hóa học và hóa học phóng xạ bằng HPLC sử dụng cột XBridge C18 (5 µm, 4,6 x 250 mm), rửa giải bằng hỗn hợp metanol/amoni axetat 5 mM, tỷ lệ thể tích 65/35 với lưu lượng bằng 1 mL/phút, được trang bị thiết bị dò gamma và UV liên tục (280 nm).

Sắc ký lỏng hiệu năng cao lưu chất siêu tới hạn (SFC) điều chế được thực hiện trên hệ thống SFC điều chế Jasco, là hệ thống APS 1010 từ Berger Instruments, hoặc SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, Pháp). Thực hiện tách ở áp suất 100-150 bar với lưu lượng trong khoảng 40-60 mL/phút. Cột được gia nhiệt tới 35-40°C.

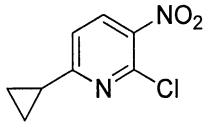
Khối phổ (MS) thu được trên Agilent series 1100 MSD bằng cách sử dụng ion hóa bằng phun điện tử (ESI) ở chế độ dương trừ khi được quy định khác. Khối lượng tính được tương ứng với khối lượng chính xác,

Phổ công hưởng từ hạt nhân (NMR) thu được trên phổ kế Bruker model DRX. Các định nghĩa về tính đa bội như sau: s = đơn, d = đôi, t= ba, q = bốn, m = đa trùng, br = rộng. Cần hiểu rằng đối với các hợp chất bao gồm proton có thể trao đổi, proton này có thể được nhìn thấy hoặc không được nhìn thấy trên phổ NMR tùy vào việc chọn dung môi sử dụng để chạy phổ NMR và nồng độ của hợp chất trong dung dịch.

Tên hóa học được tạo bằng cách sử dụng ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) hoặc ACD/Name Version 10,01 (Advanced Chemistry).

Các hợp chất có ký hiệu R* hoặc S* là các hợp chất đồng phân đối ảnh thuần khiết trong đó cấu hình tuyệt đối chưa được xác định.

Chất trung gian 1: 2-clo-6-xyclopropyl-3-nitropyriđin.



Bước A: 2-nitroaxetamit. Etyl nitroaxetat (5,6 mL, 50,5 mmol) được bổ sung vào amoni hyđroxit (28 % trong nước, 34 mL, 505 mmol) và được khuấy trong bốn ngày ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được làm mát đến 0°C và được axit hóa đến khi đạt được độ pH = 1 bằng HCl cô đặc. Dung dịch được tách chiết với EtOAc (x3) và hỗn hợp tách chiết được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không* để tạo chất rắn màu trắng (3,95 g,75 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,28 (s, 2H).

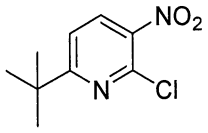
Bước B: (*E*)-1-xyclopropyl-3-(đimetylamino)prop-2-en-1-on. 1-xyclopropyletanon (5,0 mL, 50,5 mmol) và 1,1-đimetoxy-*N*,*N*-đimetylmetanamin (6,7 mL, 50,5 mmol) được kết hợp. Axit *p*-toluensulfonic (87 mg, 0,505 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và chất thô được cho tham gia bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,45 (s, 6H), 1,80 (tt, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,06 – 0,95 (m, 2H), 0,75 (dt, J = 7,9, 3,4 Hz, 2H).

Bước C: 6-xyclopropyl-3-nitropyriđin-2(1*H*)-on. 2-nitroaxetamit (3,95 g, 38,0 mmol) được hấp thụ trong nước (4,4 mL, 244 mmol) và piperiđinium axetat (2,2 g, 15,2 mmol). Dung dịch này được bổ sung (*E*)-1-xyclopropyl-3-(đimetylamino)prop-2-en-1-on (5,28 g, 38,0 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng nước và hexan để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (1,06 g, 15,5 %). Dung dịch lọc sau đó được tách chiết với DCM (x3) và hỗn hợp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-100 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,80 g,26 %). MS (ESI): khối lượng được

tính cho $C_8H_8N_2O_3$ 180,1, m/z tìm được 181,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,00 (tt, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,30 – 1,16 (m, 2H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

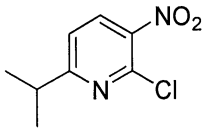
Bước D: 2-clo-6-xyclopropyl-3-nitropyriđin. 6-xyclopropyl-3-nitropyriđin-2(1*H*)-on (0,99 g, 5,48 mmol) và phospho oxyclorua (4,45 mL, 47,8 mmol) được khuấy ở 85°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc sau đó được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết với EtOAc (x3). Hỗn hợp tách chiết hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-30 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,85 g,78 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7ClN_2O_2$ 198,6, m/z tìm được 199,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,13 (ddd, J = 12,7, 7,5, 5,4 Hz, 1H), 1,30 – 1,05 (m, 4H).

Chất trung gian 2: 6-(*tert*-butyl)-2-clo-3-nitropyriđin.



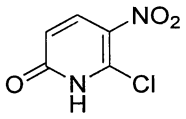
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{11}ClN_2O_2$, 214,0, m/z tìm được 215,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

Chất trung gian 3: 2-clo-6-isopropyl-3-nitropyriđin.



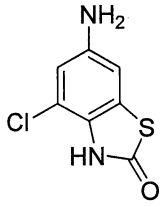
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9ClN_2O_2$, 200,0, m/z tìm được 201,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Chất trung gian 4: 6-clo-5-nitropyriđin-2(1H)-on.



Dung dịch 2-clo-6-metoxy-3-nitropyriđin (5,0 g, 26,5 mmol) trong axit clohyđric đặc (40 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 6 giờ. Phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và được đổ vào đá băng. Khi đá tan, chất rắn màu nâu sẫm được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô bằng không khí trong thiết bị lọc trong 2 giờ để tạo hợp chất nêu đề mục này (2,8 g,60 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_5H_3ClN_2O_3$, 174,5 m/z tìm được, 175,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

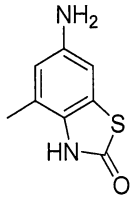
Chất trung gian 5: 6-amino-4-clobenzo[d]thiazol-2(3H)-on.



Bước A: 4-clo-6-nitrobenzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch 4-clobenzo[d]thiazol-2(3H)-on (1,5 g, 8,1 mmol) trong H_2SO_4 (10 mL) được làm mát đến -50°C trong bể điều nhiệt đá lạnh khô axetonitril. HNO_3 bốc khói (0,4 mL, 8,9 mmol) được bổ sung theo từng giọt vào dung dịch trong vài phút và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được đổ vào đá băng và được khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa thu được được lọc. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,6 g,32 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 – 12,73 (s, 1H), 8,71 – 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 – 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

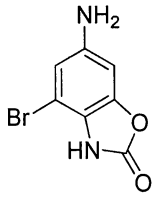
Bước B: 6-amino-4-clobenzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch 4-clo-6-nitrobenzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,25 g, 1,1 mmol) trong EtOH (50 mL) và $NHCl_4$ bão hoà (4 mL) được bổ sung bột kẽm (0,70 g,11 mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ sau đó được lọc qua miếng Celite® và được rửa bằng DCM. Dung dịch lọc được cô đặc *trong chân không* và được pha loãng với EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô, và được cô đặc để tạo sản phẩm mong muốn (0,075 g,35 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5ClN_2OS$, 199,9 m/z tìm được, 200,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 6: 6-amino-4-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on.



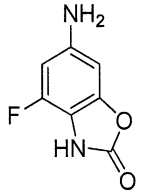
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 5. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8N_2OS$, 180,04 m/z tìm được, 181,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 7: 6-amino-4-brombenzo[d]oxazol-2(3H)-on.



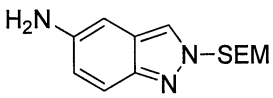
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 5. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5BrN_2O_2$, 227,95 m/z tìm được, 228,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 8: 6-amino-4-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 5. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5FN_2O_2$, 168,03 m/z tìm được, 169,05 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 9: 2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-amin.

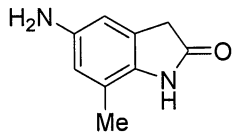


Bước A: 5-nitro-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol. NaH (60 % phân tán trong dầu khoáng, 3,2 g,79 mmol) được bổ sung trong một lần vào dung dịch đã được làm mát 5-nitro-1H-inđazol (10 g,61 mmol) trong DMF (150 mL) ở 0°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó được bổ sung SEM-Cl

(14,3 mL, 72,8 mmol) theo từng giọt và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O và được tách chiết với EtOAc (100 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này và chất đồng phân vùng của nó (31 g,100 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{19}N_3O_3Si$, 293,1, m/z tìm được, 294,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-amin. Dung dịch 5-nitro-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol (18 g,61 mmol), Pd/C 10 % (1,8 g) và EtOH (125 mL) trong bình 250 mL được đặt trong bình cầu khí H_2 và được khuấy qua đêm. Phản ứng được lọc qua Celite® và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc:DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này và chất đồng phân vùng của nó (16,7 g, 92,8 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{21}N_3OSi$, 263,1; m/z tìm được, 264,1 $[M+H]^+$.

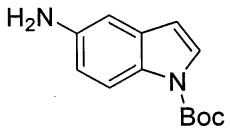
Chất trung gian 10: 5-amino-7-metylinđolin-2-on.



Bước A: 7-metyl-5-nitroinđolin-2-on. Bình đáy tròn đựng 7-metyloxinđol (2 g, 13,6 mmol) được tạo huyền phù trong axit sulfuric cô đặc (27 mL) trong môi trường khí xung quanh với một ống làm khô được đặt vào, và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến -50°C. Trong khi khuấy, dung dịch axit nitric bốc hơi (loại thuốc thử ACS 90 %) (0,5 mL, 12 mmol) trong axit sulfuric cô đặc (7 mL) được bổ sung theo từng giọt trong 5 phút. Sau khi hoàn thành việc thêm thuốc thử, dung dịch làm lạnh được lấy ra, và phản ứng được làm ấm đến 20°C và được khuấy nhanh. Huyền phù được dập tắt bằng cách đổ vào đá băng (200 mL). Chất kết tủa màu nâu nhạt thu được được thu qua giấy lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô trong dòng khí chảy từ từ trong 18 giờ để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (2,37 g,91 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8N_2O_3$ 192,0, m/z tìm được 193,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (dt, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

Bước B: 5-amino-7-metylinđolin-2-on. Bình chứa 7-metyl-5-nitro-2-oxinđol (2,37 g, 12,3 mmol) được bổ sung EtOH (123 mL), EtOAc (123 mL), và Pd/C (10 %) (1,31 g). Huyền phù được đặt trong môi trường nitơ, sau đó được nén bằng khí hyđro từ bình khí và được khuấy mạnh ở 20°C. Sau 2 giờ ở 20°C°C, tất cả oxinđol ban đầu có vẻ đã được hòa tan. Phản ứng được đặt trong môi trường khí nitơ và được pha loãng với EtOAc (100 mL) và EtOH (100 mL). Huyền phù thu được được lọc qua Celite® 545, và các lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất nêu đề mục này (1,02 g,51 %) dưới dạng chất rắn dạng bột màu hồng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}N_2O$ 192,0, m/z tìm được 193,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 6,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,56 (br. s., 2H), 3,30 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

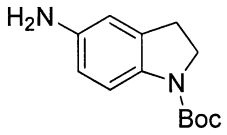
Chất trung gian 11: *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat.



Bước A: *tert*-butyl 5-nitro-1H-inđol-1-carboxylat. Đi-*tert*-butyl đicarbonat (8,07 g, 37,0 mmol) được thêm từ từ vào dung dịch đã được khuấy 5-nitroinđol (6,00 g, 37,0 mmol) và 4-đimetylaminopyriđin (226 mg, 1,85 mmol) trong THF (60 mL) ở 0°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong 3 giờ ở 20°C. Dung dịch phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn được hòa tan trong DCM (150 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và dung môi được cho bay hơi *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (9,60 g,99 %).

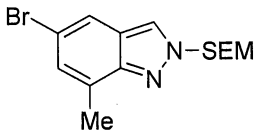
Bước B: *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat. Dung dịch *tert*-butyl 5-nitro-1H-inđol-1-carboxylat (9,60 g, 36,6 mmol) trong THF (125 mL) và EtOH (125 mL) được khử khí bằng cách sục khí qua khí nitơ và Pd/C 10 % (1,00 g, 0,94 mmol) được bổ sung. Huyền phù thu được được khuấy ở 20°C trong môi trường khí hyđro trong 24 giờ. Huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545, và dung dịch lọc được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (8,45 g,99 %) dưới dạng dầu đặc màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{16}N_2O_2$ 232,1, m/z tìm được 233 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 12: *tert*-butyl 5-aminoinđolin-1-carboxylat.



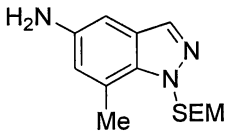
Dung dịch *tert*-butyl 5-nitro-1H-inđol-1-carboxylat (Bước A, Chất trung gian 11, 1,49 g, 5,68 mmol) trong metanol (30 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung Pd/C 5 % (149 mg). Huyền phù thu được được khuấy ở 20°C trong môi trường khí hyđro trong 24 giờ. Huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545, và dung dịch lọc được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (1,3 g,98 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 13: 5-bromo-7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 9, Bước A sử dụng 5-bromo-7-metyl-1H-inđazol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{21}BrN_2OSi$ 340,1, m/z tìm được 341,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 14: 7-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-amin



Phương pháp A:

Bước A: 2-bromo-6-metyl-4-nitroanilin. Huyền phù 2-metyl-4-nitroanilin (10,0 g, 65,7 mmol) trong axit axetic đông đá (100 mL) ở 20°C được bổ sung brom (3,4 mL, 66 mmol) theo từng giọt trong 40 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 30 phút nữa. Sau đó nước (100 mL) được bổ sung, và thu được chất kết tủa bằng cách lọc và chất kết tủa được làm khô *trong chân không* ở 80°C trong 6 giờ để tạo hợp chất nêu đề mục này (14,1 g,99 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_7BrN_2O_2$ 230,0, m/z tìm được 231 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Bước B: 7-bromo-5-nitro-1H-inđazol. Dung dịch 2-bromo-6-metyl-4-nitroanilin (14,1 g, 61,0 mmol) trong axit axetic đông đá (162 mL) được bổ sung dung dịch natri nitrit (6,32 g, 91,5 mmol) trong nước (14 mL) theo từng giọt trong 10 phút. Trong thời gian này, dung dịch được làm mát trong bể điều nhiệt đá lạnh để duy trì nhiệt độ phản ứng bên trong thấp hơn 25°C. Phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc *trong chân không*, và cặn được nghiền thành bột với tỷ lệ metanol:nước là 1:1. Thu được chất kết tủa bằng cách lọc, và chất kết tủa được làm khô *trong chân không* ở 80°C trong 6 giờ để tạo hợp chất nêu đề mục này (10,4 g,49 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4BrN_3O_2$ 241,0, m/z tìm được 242 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Bước C. 7-bromo-5-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol. Dung dịch 7-bromo-5-nitro-1H-inđazol (2,00 g, 8,26 mmol) trong DMF (60 mL) ở 0°C được bổ sung natri hyđrua (60 % phân tán trong dầu khoáng, 413 mg, 10,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 15 phút. Sau đó phản ứng một lần nữa được làm mát đến 0°C và SEM-Cl (1,6 mL, 9,1 mmol) được bổ sung theo từng giọt. Phản ứng một lần nữa được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 18 giờ. Phản ứng bị dập tắt với nước và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp phần cất hữu cơ được thu hồi và được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2; 5:95 đến 15:85 EtOAc/heptan tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,09 g,34 %). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,76 – 3,45 (m, 2H), 0,98 – 0,79 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước D. 7-metyl-5-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol. Dung dịch được khuấy 7-bromo-5-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol (1,09 g, 2,93 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (169 mg, 0,146 mmol) và Cs_2CO_3 (1,91 g, 5,85 mmol) trong 1,4-đioxan (50 mL), trong đó khí nitơ được sục khí, được bổ sung trimetylboroxime (0,45 mL, 3,22 mmol). Phản ứng được khuấy ở 105°C trong 16 giờ. Dung dịch natri bicacbonat chứa nước được bổ sung, và hỗn hợp sau đó được tách chiết với EtOAc. Pha hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2; 5:95 đến 30:70 EtOAc:heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (857 mg, 90 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (br s,

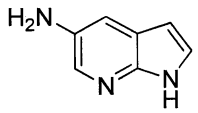
1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,64 – 3,47 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 0,94 – 0,78 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Bước E. 7-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-amin. Dung dịch được khuấy 7-metyl-5-nitro-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol (857 mg, 2,79 mmol) trong metanol (25 mL), trước đó đã được thổi khí nitơ, được bổ sung Pd/C 10 % (59 mg). Phản ứng được đặt trong môi trường khí hyđro và được khuấy ở 20°C qua đêm. Huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545, bánh lọc thu được được rửa bằng MeOH, và các pha hữu cơ hỗn hợp được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 70:30 EtOAc:heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (620 mg, 76 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{23}N_3OSi$ 277,1, m/z tìm được 278 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,42 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 0,77 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 0,05 (s, 9H).

Phương pháp B:

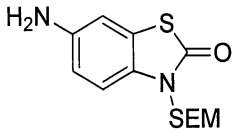
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 9.

Chất trung gian 15: 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-amin.



Dung dịch được khuấy 5-nitro-7-azainđol (500 mg, 3,07 mmol) trong metanol (125 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung Pd/C 10 % (326 mg, 0,306 mmol). Phản ứng được đặt trong môi trường khí hyđro và được khuấy ở 20°C qua đêm. Huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545, bánh lọc thu được được rửa bằng MeOH, và các pha hữu cơ hỗn hợp được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (408 mg, 100 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_7N_3$ 133,1, m/z tìm được 133,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,22 – 6,06 (m, 1H), 4,62 (s, 2H).

Chất trung gian 16: 6-amino-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on.



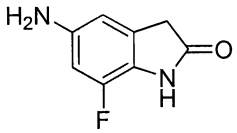
Bước A: 6-nitrobenzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch 2-hyđroxybenzothiazol (1,0 g, 6,5 mmol) trong axit sulfuric cô đặc (26 mL) ở 0°C được bổ sung theo từng giọt axit nitric bốc hơi, loại thuốc thử ACS 90 % (0,42 mL, 6,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và sau đó hỗn hợp được đổ vào đá băng (83 mL). Dung dịch chứa nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung cho đến khi đạt pH ~ 7 và hỗn hợp được tách chiết với DCM. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (1,11 g,87 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_4N_2O_3S$ 196,0, m/z tìm được 197,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Bước B: 6-nitro-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch được khuấy 6-nitrobenzo[d]thiazol-2(3H)-on (1,11 g, 5,66 mmol) trong tetrahyđrofuran (13 mL) ở 0°C được bổ sung natri hyđrua (60 % phân tán trong dầu khoáng, 272 mg, 6,79 mmol). Sau 30 phút, SEM-Cl (1,0 mL, 5,7 mmol) được bổ sung theo từng giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết với EtOAc. Pha hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2; 0:100 đến 80:20 EtOAc:heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,02 g,55 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).

Bước C: 6-amino-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch được khuấy 6-nitro-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (1,02 g, 3,13 mmol) trong EtOAc (125 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung Pd/C 10 % (125 mg, 0,585 mmol). Phản ứng được đặt trong môi trường khí hyđro và được khuấy ở 20°C qua đêm. Sau đó, lô Pd/C 10 % thứ hai (125 mg, 0,585 mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở 20°C qua đêm. Huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545, và bánh lọc thu được được rửa bằng MeOH. Các pha hữu cơ hỗn hợp được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (906 mg, 98 %).

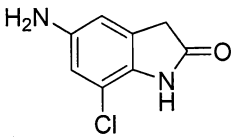
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{20}N_2O_2SSi$ 296,1, m/z tìm được 297,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,53 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 0,01 (d, J = 6,0 Hz, 9H).

Chất trung gian 17: 5-amino-7-floinđolin-2-on.



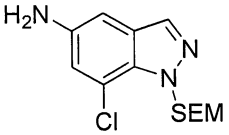
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 10. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7FN_2O$ 166,1, m/z tìm được 167,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 6,36 - 6,30 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,28 - 6,20 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -133,21 - -133,30 (d, J = 12,5 Hz).

Chất trung gian 18: 5-amino-7-cloinđolin-2-on.



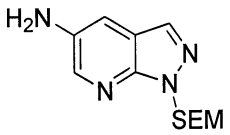
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 10. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7ClN_2O$ 182,0, m/z tìm được 183,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 6,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,44 (s, 2H).

Chất trung gian 19: 7-clo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-amin.



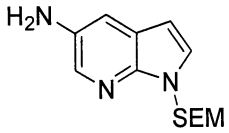
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 14, bắt đầu bằng 2-clo-6-metyl-4-nitroanilin, và bỏ qua các Bước A và D. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 0,90 – 0,77 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

Chất trung gian 20: 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-amin.



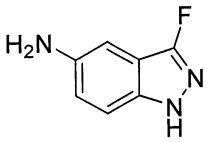
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 9. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{20}N_4OSi$ 264,1, m/z tìm được 265,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,79 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,1 (s, 9H).

Chất trung gian 21: 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-amin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 9. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{21}N_3OSi$ 263,1, m/z tìm được 264,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,62 – 3,42 (m, 4H), 0,95 – 0,86 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

Chất trung gian 22: 3-flo-1H-inđazol-5-amin.

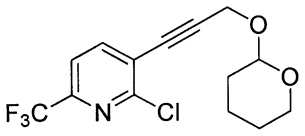


Bước A: 3-flo-5-nitro-1*H*-inđazol. Dung dịch 5-nitro-1*H*-inđazol (75 mg, 0,460 mmol) trong axetonitril (0,31 mL) được bổ sung Selectfluor® (162 mg, 0,460 mmol) và axit axetic (0,31 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong môi trường vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Phản ứng bị dập tắt bằng nước và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 20-100 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp

chất nêu đề mục này (25 mg, 30 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H).

Bước B: 3-flo-1*H*-inđazol-5-amin. Dung dịch 3-flo-5-nitro-1*H*-inđazol (220 mg, 1,22 mmol) và Pd/C 10 % (130 mg, 0,122 mmol) trong EtOH (12 mL) được khuấy trong môi trường hyđro ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite® với MeOH và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm được cho tham gia bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27-7,20 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

Chất trung gian 23: 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin.

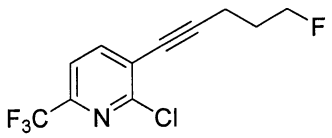


Bước A: 2-clo-3-iođo-6-(triflometyl)pyriđin. Bình trong môi trường nitơ đựng THF khan (240 mL) và được làm mát đến -78°C trong 10 phút trong khi lithi điisopropylamit trong THF/heptan (60 mL, 2 M, 121 mmol) được bổ sung. Sau đó, dung dịch 2-clo-6-triflometylpyriđin (20 g,110 mmol) trong THF khan (60 mL) được bổ sung từ từ trong 10 phút, và phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút nữa. Sau đó, dung dịch iot (30,7 g,121 mmol) trong THF khan (60 mL) được bổ sung từ từ trong 10 phút, và phản ứng được khuấy ở -78°C trong 35 phút nữa. Phản ứng bị dập tắt bằng cách thêm amoni clorua chứa nước bão hòa (300 mL) ở -78°C, và được làm ấm đến 0-5°C. Phản ứng được tách chiết vào EtOAc (360 mL) và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng natri thiosulfat chứa nước 10 % (tổng 400 mL) và nước muối (200 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 100:0 đến 60:40 hexan:DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng có sáp (20,3 g,60 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$ δ -68,09 (s)

Bước B: 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin. Ống đậy kín được bổ sung theo thứ tự 2-clo-3-iođo-6-(triflometyl)pyriđin (1 g, 3,2 mmol), lithi clorua khan (344 mg, 8,13 mmol), DMF

(13 mL) và TEA (1,4 mL, 9,8 mmol). Dung dịch được khử khí bằng cách sục khí qua khí nitơ trong 5 phút. Sau đó, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (228 mg, 0,325 mmol) và tetrahyđro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyran (0,68 mL, 4,9 mmol) được bổ sung. Ống được đậy kín ngay trong môi trường nitơ và được khuấy mạnh ở 50°C trong 16 giờ. Sau khi lấy ra từ nồi đun và để nguội đến 20°C, phản ứng được đổ vào EtOAc (100 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (tổng 250 mL), nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 20 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (915 mg, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{13}ClF_3NO_2$ 319,1, m/z tìm được 320,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,66 - 3,51 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 1,95 - 1,57 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -68,04 (s).

Chất trung gian 24: 2-clo-3-(5-flopent-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin.



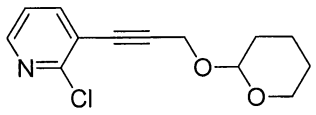
Bước A: Pent-4-yn-1-yl 4-metylbenzensulfonat. Dung dịch pent-4-yn-1-ol (15 g, 0,18 mol) và TEA (37 mL, 0,27 mol) trong DCM (114 mL) ở 0-4°C, được bổ sung dung dịch toluensulfonyl clorua (37,8 g, 0,21 mol) trong DCM (25 mL) theo từng giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Chất kết tủa được tạo thành trong quá trình phản ứng và được lấy ra bằng cách lọc. Dung dịch lọc được cô đặc, được pha loãng với ete đietyl (250 mL), và được rửa bằng nước muối (150 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-20 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (36 g,85 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}O_4S$, 238,1, m/z tìm được 239,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-flopent-1-yne. Bình đáy tròn 100 mL được bổ sung pent-4-yn-1-yl 4-metylbenzensulfonat (20 g,84 mmol) và TBAF (31 mL, 75 % dung dịch nước, 84 mmol), và hỗn hợp được khuấy và được gia nhiệt ở 45°C trong một giờ. Thiết bị chưng cất - ngưng tụ được cung cấp, và hỗn hợp được tinh chế bằng cách chưng cất. Phần cất bay hơi ở 75-90°C được thu hồi để tạo 5-flopent-1-yne dưới dạng chất lỏng không màu (6,8 g,94 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,56 (dtd, J = 47,1, 5,8,

1,0 Hz, 2H), 2,36 (tdd, J = 7,0, 2,7, 1,0 Hz, 2H), 1,99 (td, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 2H).

Bước C: 2-clo-3-(5-flopent-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin. 3-bromo-2-clo-6-triflometyl pyriđin (700 mg, 2,67 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (188 mg, 0,27 mmol), và lithi clorua khan (228 mg, 5,38 mmol) được đậy kín trong bình phản ứng cũng là lò sấy bằng tấm ngăn kín. DMF (5,4 mL) và TEA (1,1 mL, 8,1 mmol) được bổ sung bằng các ống tiêm. Hỗn hợp được khử khí bằng nitơ, và 5-flopent-1-yne (300 mg, 3,50 mmol) được bổ sung bằng ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước (50 mL), và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-20 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng dầu không màu (450 mg, 63 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8ClF_4N$, 265,1, m/z tìm được 266,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,68 (dt, J = 47,1, 5,7 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,09 (dtt, J = 26,0, 6,9, 5,6 Hz, 2H).

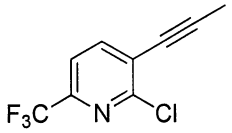
Chất trung gian 25: 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyriđin.



Bước A: 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyriđin. Ống đậy kín được bổ sung theo thứ tự 2-clo-3-iođopyriđin (1,25 g, 5,22 mmol), lithi clorua khan (553 mg, 13,05 mmol), DMF (13 mL), tetrahyđro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyran (0,8 mL, 5,7 mmol), và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (183 mg, 0,261 mmol). Dung dịch được khử khí bằng cách sục khí qua khí nitơ trong 5 phút. Sau đó TEA (2,2 mL, 15,7 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng khí nitơ trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được đậy kín và được khuấy mạnh ở 50°C trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 20°C và được đổ vào EtOAc (100 mL). Pha hữu cơ được rửa năm lần với nước (tổng 250 mL), một lần với nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 20 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng dầu

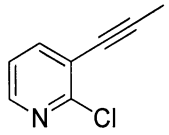
màu cam (1,17 g,89 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{14}ClNO_2$ 251,1, m/z tìm được 252,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 3,90 (ddd, J = 11,5, 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,49 (m, 4H).

Chất trung gian 26: 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin.



Ống đậy kín chứa dung dịch 2-clo-3-iođo-6-(triflometyl)pyriđin (thu được từ Bước A trong Chất trung gian 23, 2,0 g, 6,44 mmol) trong toluen (19 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (506 mg, 0,438 mmol), đồng(I) iođua (147 mg, 0,773 mmol) và tributyl(1-propynyl)tin (1,3 mL, 4,4 mmol) theo thứ tự. Dung dịch được khử khí bằng cách sục khí qua nitơ trong vài phút và được khuấy mạnh ở 100°C trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 20°C, và phản ứng bị dập tắt bằng cách thêm nước chứa 2M kali florua. Lọc hỗn hợp thu được để loại bỏ các chất không tan. Các pha được tách, và pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 15 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,14 g,64 %). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H).

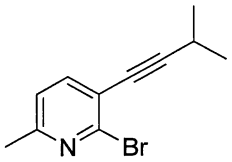
Chất trung gian 27: 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)pyriđin.



Ống đậy kín được bổ sung theo thứ tự 2-clo-3-iođopyriđin (1,0 g, 4,2 mmol), lithi clorua khan (443 mg, 10,4 mmol), và DMF (10 mL). Lọ được khử khí bằng cách sục khí qua nitơ trong 10 phút. Sau đó TEA (1,7 mL, 12,5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (293 mg, 0,418 mmol), và tributyl(1-propynyl)tin (1,3 mL, 4,4 mmol) được bổ sung theo thứ tự. Ống được đậy kín trong môi trường nitơ và được khuấy mạnh ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 20°C, và phản ứng được đổ vào metanol (25 mL) và KF (50 % trên Celite®) được bổ sung (1,0 g). Huyền phù thu được

được khuấy mạnh ở 20°C trong 1 giờ, được pha loãng với EtOAc (150 mL) và được lọc để loại bỏ các chất không tan. Pha hữu cơ được rửa nước (tổng 5 x 400 mL), nước muối (1X), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 10 % EtOAc trong hexan) tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng dầu không màu (565 mg, 89 %) được hóa rắn sau khi để qua đêm thành thể hình kim không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_8H_6ClN 151,0, m/z tìm được 152,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

Chất trung gian 28: 2-bromo-6-metyl-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin.

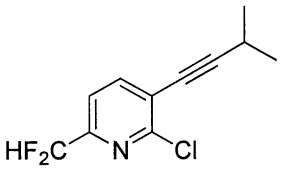


Bước A: 2-bromo-6-metylpyriđin-3-yl triflometansulfonat. Lọ thủy tinh dùng trong môi trường vi sóng 20 mL được bổ sung 2-bromo-3-hyđroxy-5-metylpyriđin (840 mg, 4,47 mmol), N,N-bis(triflometansulfonyl)anilin (1,76 g, 4,91 mmol), K_2CO_3 (679 mg, 4,94 mmol), và THF (9 mL), và lọ được đậy kín trong môi trường khí nitơ. Sau đó, lọ được làm ấm đến 100°C trong lò phản ứng vi sóng trong 15 phút. Sau khi hoàn thành, dung dịch phản ứng được pha loãng với EtOAc và được đổ vào nước. Pha hữu cơ được rửa một lần với nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không* thành cặn dầu không màu. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 20:80, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,31 g,92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5BrF_3NO_3S$ 318,9, m/z tìm được 319,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 - 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -73,16 (s).

Bước B: 2-bromo-6-metyl-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin. Các thuốc thử sau được chia đều cho vào hai ống tách riêng bằng thủy tinh được đậy kín, theo thứ tự: 2-bromo-6-metylpyriđin-3-yl triflometansulfonat (695 mg, 2,17 mmol), lithi clorua khan (304 mg, 7,17 mmol), DMF (22 mL), và TEA (0,91 mL, 6,5 mmol). Dung dịch được khử khí bằng cách sục khí qua nitơ trong 2 phút, sau đó các thuốc thử sau được chia đều cho vào hai ống và được thêm vào hỗn hợp phản ứng theo thứ tự: $PdCl_2(PPh_3)_2$ (152 mg, 0,217 mmol), và 3-metyl-1-butyn (0,51 mL, 4,99 mmol). Các ống được đóng kín và được gia nhiệt và

được khuấy mạnh ở 50°C trong 40 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 20°C, và phản ứng được đổ vào EtOAc (150 mL). Pha hữu cơ được rửa bốn lần với nước (tổng 400 mL), một lần với nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 20:80, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (140 mg, 27 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}BrN$ 237,0, m/z tìm được 238,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 - 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 2,87 - 2,78 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,32 - 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Chất trung gian 29: 2-clo-6-(điflometyl)-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin.



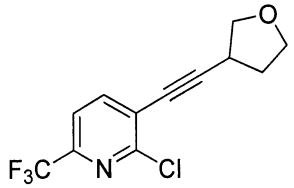
Bước A: 5-bromo-6-clopicolinalđehyt. Bình đáy tròn chứa (5-bromo-6-clopyriđin-2-yl)metanol (405 mg, 1,82 mmol) được bổ sung 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)-on (Dess-Martin periodinane) (811 mg, 1,91 mmol) và DCM (18 mL, 282 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy nhanh ở 20°C trong 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (10 mL) và natri thiosulfat chứa nước 10 % (10 mL). Hỗn hợp hai pha thu được được khuấy mạnh trong 60 phút, và hai pha được tách. Pha hữu cơ được tách chiết một lần nữa với DCM. Các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất nêu đề mục này (420 mg, 100 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Bước B. 3-bromo-2-clo-6-(điflometyl)pyriđin. Bình đáy tròn chứa 5-bromo-6-clopicolinalđehyt (420 mg, 1,91 mmol) trong môi trường nitơ được bổ sung DCM (19 mL). Bình được làm mát đến -20°C và DAST (0,6 mL, 4,2 mmol) được bổ sung. Sau 5 phút, bình được lấy ra từ bể làm lạnh và được làm ấm đến 20°C. Sau 90 phút, phản ứng bị dập tắt bằng cách đổ vào đá băng (50 mL), sau đó thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (~10 mL) cho đến khi đạt được độ pH ~7. Các pha được tách, và pha chứa nước được tách chiết với DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất nêu

đề mục này (450 mg, 97 %) dưới dạng dầu màu cam đục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 55,0 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -115,85 (d, J = 55,1 Hz).

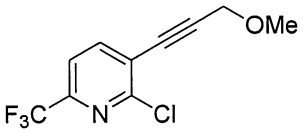
Bước C. 2-clo-6-(điflometyl)-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin. Ống đậy kín được bổ sung theo thứ tự 3-bromo-2-clo-6-(điflometyl)pyriđin (150 mg, 0,62 mmol), lithi clorua khan (79 mg, 1,9 mmol), và DMF (3 mL). Dung dịch được khử khí bằng cách sục khí qua nitơ trong 3 phút. Sau đó TEA (0,3 mL, 1,9 mmol) được bổ sung, sau đó là $PdCl_2(PPh_3)_2$ (43 mg, 0,062 mmol) và 3-metyl-1-butyn (0,08 mL, 0,7 mmol). Ống được đậy kín ngay trong môi trường nitơ, và được gia nhiệt và được khuấy mạnh ở 50°C trong 40 giờ. Sau khi hoàn thành hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 20°C và phản ứng được đổ vào EtOAc (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bốn lần với nước (tổng 200 mL), một lần với nước muối, và hỗn hợp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 10:90, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (120 mg, 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{10}ClF_2N$ 229,0, m/z tìm được 230,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 2,95 - 2,76 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -115,88 (d, J = 55,1 Hz).

Chất trung gian 30: 2-clo-3-((tetrahyđrofuran-3-yl)etynyl)-6-(triflometyl)pyriđin.



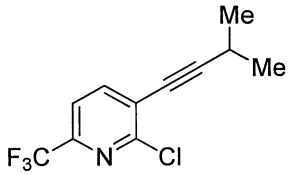
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 23. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_9ClF_3NO$ 275,0, m/z tìm được 276,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,17 - 4,04 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (ddd, J = 8,5, 7,5, 6,2 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,41 - 3,20 (ddd, J = 13,7, 8,4, 6,7 Hz, 1H), 2,39 - 2,26 (dddd, J = 12,3, 8,5, 7,4, 6,3 Hz, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H).

Chất trung gian 31: 2-clo-3-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin.



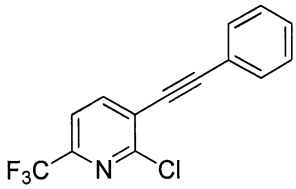
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 23, sử dụng 3-metoxyprop-1-yne. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7ClF_3NO$ 249,0, m/z tìm được 249,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,49 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -68,06 (s).

Chất trung gian 32: 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin.



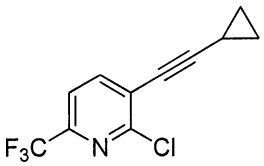
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 23. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_9ClF_3N$ 247,0, m/z tìm được 247,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,84 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,93 - 2,80 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67,93 (s).

Chất trung gian 33: 2-clo-3-(phenyletynyl)-6-(triflometyl)pyriđin.



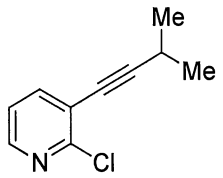
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 23. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7ClF_3N$ 281,0, m/z tìm được 281,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

Chất trung gian 34: 2-clo-3-((4-flophenyl)etynyl)-6-(triflometyl)pyriđin. VILL_ssanchez_1284



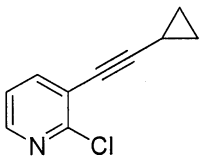
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 23. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7ClF_3N$ 245,0, m/z tìm được 245,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 35: 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin.



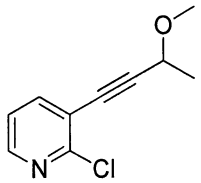
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 25. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}ClN$ 179,1, m/z tìm được 180,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 2,89 - 2,79 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Chất trung gian 36: 2-clo-3-(xyclopropyletynyl)pyriđin.



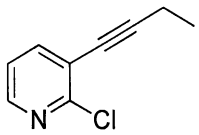
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 25. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8ClN$ 177,0, m/z tìm được 178,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,24 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,91 - 0,85 (m, 2H).

Chất trung gian 37: 2-clo-3-(3-metoxybut-1-yn-1-yl)pyriđin.



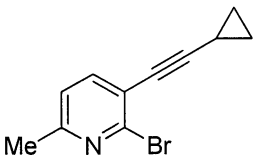
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 25. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}ClNO$ 195,0, m/z tìm được 196,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 - 8,31 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,32 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Chất trung gian 38: 3-(but-1-yn-1-yl)-2-clopyriđin.



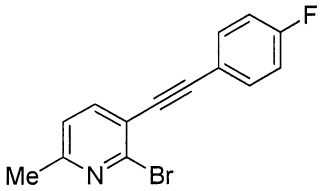
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 25. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_9H_8ClN 165,0, m/z tìm được 166,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,26 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 2,49 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Chất trung gian 39: 2-bromo-3-(xyclopropyletynyl)-6-metylpyriđin.



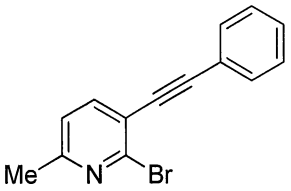
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 28. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{10}BrN$ 235,0, m/z tìm được 236,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 40: 2-bromo-3-((4-flophenyl)etynyl)-6-metylpyriđin.



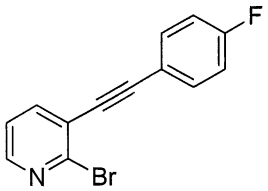
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 28, sử dụng 1-etynyl-4-flobenzen. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9BrFN$ 289,0, m/z tìm được 290 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 41: 2-bromo-6-metyl-3-(phenyletynyl)pyriđin.



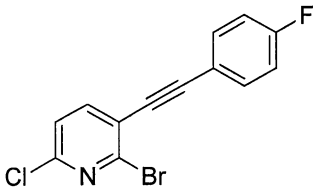
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 28. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}BrN$ 271,0, m/z tìm được 273,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Chất trung gian 42: 2-bromo-3-((4-flophenyl)etynyl)pyriđin.



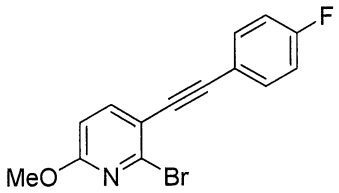
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 28.

Chất trung gian 43: 2-bromo-6-clo-3-((4-flophenyl)etynyl)pyriđin.



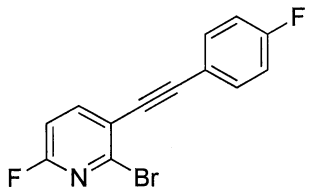
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 28.

Chất trung gian 44: 2-bromo-3-((4-flophenyl)etynyl)-6-metoxypyriđin.



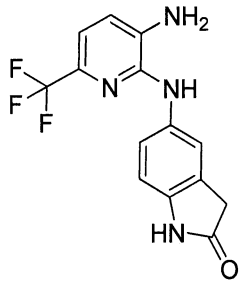
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 28.

Chất trung gian 45: 2-bromo-6-flo-3-((4-flophenyl)etynyl)pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 28.

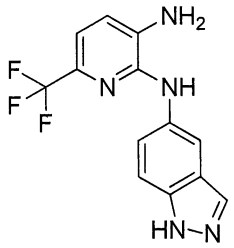
Chất trung gian 46: 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on.



Bước A: 5-((3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (27 g,120 mmol), 5-aminoinđolin-2-on (18 g,120 mmol), và TEA (24 g,240 mmol) trong THF (250 mL) được hồi lưu ở 90°C trong 12 giờ. Phản ứng được pha loãng với ete (200 mL) và được khuấy trong 20 phút trong đó chất kết tủa được tạo thành. Phản ứng được lọc và chất rắn được làm khô trong lò sấy ở 45°C để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (21 g,86 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9F_3N_4O_3$, 338,1; m/z tìm được, 339,0 $[M+H]^+$.

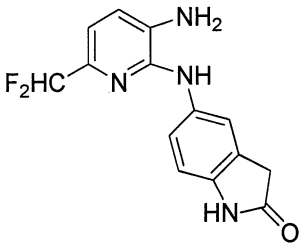
Bước B: 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 5-((3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (20 g,59 mmol), Pd/C 10 % (10 g), và MeOH (1L) được phun H_2 ở áp suất 20 atm. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Phản ứng được lọc và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không*. Chất rắn thu được được tạo huyền phù bằng EtOH và được làm khô trong lò sấy ở 45°C để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (12 g,66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}F_3N_4O$, 308,1 m/z tìm được, 309,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 47. N^2-(1*H*-Inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin.



Dung dịch 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (1,0 g, 4,4 mmol) và 1H-inđazol-5-amin (0,58 g, 4,4 mmol) trong DMF (22 mL) được gia nhiệt ở 110°C. Sau 3 giờ, natri đithionit (3,0 g, 17,7 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 5 giờ. Phản ứng được pha loãng với nước (200 mL) và được khuấy trong 20 phút sau đó tạo chất kết tủa. Phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng H_2O và được làm khô trong lò sấy ở 45°C để tạo hợp chất nêu đề mục này (0,78 g,60 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}F_3N_5$, 293,1 m/z tìm được, 294,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 48: 5-((3-amino-6-(điflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on.



Bước A: Axit 6-clo-5-nitropicolinic. 2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin (11,0 g, 63,7 mmol) được hòa tan trong H_2SO_4 cô đặc (30 mL) và dung dịch thu được được khuấy trong 10 phút để tạo dung dịch nhớt màu vàng nhạt. Natri đicromat khử nước (25,7 g, 86,4 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được theo từng lô (cảnh báo: quy trình phát nhiệt mạnh). Sau 2 giờ khuấy ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ. Đá băng (300 g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm mát trong máy kết đông và chất kết tủa thu được được lọc, được rửa bằng đá băng lạnh và được làm khô trong áp suất chân không cao để tạo chất rắn màu xanh lục nhạt là hợp chất nêu đề mục này (10,1 g, 54,8 %, 70 % tinh khiết). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_3ClN_2O_4$, 202,0; m/z tìm được, 202,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 – 8,40 (m, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 1H).

Bước B: Etyl 6-clo-5-nitropicolinat. Hỗn hợp axit 6-clo-5-nitropicolinic (6,0 g, 17,8 mmol) trong EtOH (60 mL) được bổ sung *p*-TsOH (0,47 g, 2,5 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Dung dịch thu được màu xanh lục nhạt được

cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,47 g, 92,7 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7ClN_2O_4$, 230,0; m/z tìm được, 231,0 $[M+H]^+$.

Bước C: (6-clo-5-nitropyriđin-2-yl)metanol. Dung dịch etyl 6-clo-5-nitropicolinat (4,5 g, 16,5 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung từ từ DIBAL (1,0 M trong THF, 33,0 mL, 33,0 mmol). Sau 30 phút, dung dịch thu được được bổ sung từ từ 2 đương lượng DIBAL nữa (1,0 M trong THF, 33,0 mL, 33,0 mmol) và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch thu được được bổ sung theo từng phần vào dung dịch muối Rochelle bão hòa lạnh (100 mL) để tránh gia nhiệt quá mức và hỗn hợp thu được được pha loãng với nước (100 mL) và DCM (150 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp thu được được tách chiết thêm với DCM (2x150 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 50 % EtOAc/Hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng sáp màu vàng nhạt (2,0 g,40 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_5ClN_2O_3$, 188,0; m/z tìm được, 189,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,44 (m, 1H), 4,87 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,4 Hz, 1H).

Bước D: 6-clo-5-nitropicolinalđehyt. Dung dịch (6-clo-5-nitropyriđin-2-yl)metanol (1,14 g, 6,05 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung Dess-Martin periodinane (3,85 g, 9,07 mmol). Hỗn hợp thu được màu nâu đục trở thành dung dịch trong suốt sau 30 phút khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL), sau đó hỗn hợp thu được được pha loãng với DCM (100 mL) và nước (50 mL). Hỗn hợp được tách chiết thêm với DCM (2x100 mL). Hỗn hợp tách chiết được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 50 % EtOAc/Hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (0,83 g,74 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_3ClN_2O_3$, 186,0; m/z tìm được, 186,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

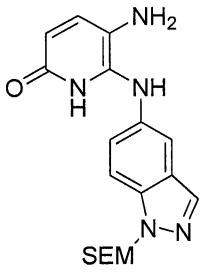
Bước E: 2-clo-6-(điflometyl)-3-nitropyriđin. Dung dịch 6-clo-5-nitropicolinalđehyt (0,834 g, 4,47 mmol) trong DCM khan (20 mL) ở -50°C được bổ sung DAST (1,18 mL, 8,94 mmol). Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng sau 1 giờ. Sau một giờ khuấy nữa, dung dịch được bổ sung từ từ dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL), và hỗn hợp thu được được tách chiết với DCM (3x50 mL). Hỗn hợp tách chiết được làm khô (Na_2SO_4),

được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 20 % EtOAc/Hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (0,76 g,82 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_3ClF_2N_2O_2$, 208,0; m/z tìm được, 209,0 $[M+H]^+$.^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 54,6 Hz, 1H).

Bước F: 5-((6-(điflometyl)-3-nitropyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Hỗn hợp 2-clo-6-(điflometyl)-3-nitropyriđin (1,8 mL, 1,0 M trong benzen, 1,8 mmol), 5-aminoinđolin-2-on (330 mg, 2,16 mmol), và bazơ Hunig (0,62 mL, 3,6 mmol) trong EtOH (10 mL) được hồi lưu ở 90°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm mát và tạo kết tủa. Hỗn hợp được lọc và chất kết tủa được rửa bằng EtOH lạnh. Chất rắn được làm khô trong áp suất chân không cao để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (510 mg, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}F_2N_4O_3$, 320,1; m/z tìm được, 321,0 $[M+H]^+$.

Bước G: 5-((3-amino-6-(điflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Hỗn hợp 5-((6-(điflometyl)-3-nitropyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (510 mg, 1,6 mmol), Pd/C 10 % (54 mg) trong EtOH (13 mL) và THF (13 mL) trong bình 100 mL được đặt trong bình cầu khí H_2 và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite® và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu xám (464 mg, 100 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{12}F_2N_4O$, 290,1 m/z tìm được, 291,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 49: 5-amino-6-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)amino)pyriđin-2(1H)-on.

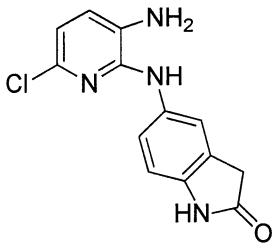


Bước A: 5-nitro-6-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)amino)pyriđin-2(1H)-on. Dung dịch 6-clo-5-nitropyriđin-2(1H)-on (Chất trung gian 4, 500 mg, 2,86 mmol), 2-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-amin (Chất trung gian 9, 755 mg, 2,86 mmol), và Et_3N (0,5 mL, 2,86 mmol) trong DMF (10,0 mL) được

hồi lưu ở 100°C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng với nước và được tách chiết với EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), và được cô đặc *trong chân không*. Cặn thu được được nghiền thành bột trong metanol để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (920 mg, 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{23}N_5O_4Si$, 401,5; m/z tìm được, 402,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,36 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 0,99 – 0,85 (m, 2H), 0,04 – 0,01 (s, 9H).

Bước B: 5-amino-6-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)amino)pyriđin-2(1H)-on. Dung dịch 5-nitro-6-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)amino)pyriđin-2(1H)-on (700 mg, 1,75 mmol), Pd/C 10 % (295 mg), và MeOH-THF (2:1) (30,0 mL) trong bình 250 mL được phun H_2 ở áp suất 20 atm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite® và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, DCM/MeOH) tạo được hợp chất nêu đề mục này (357 mg, 55 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{25}N_5O_2Si$, 371,5 m/z tìm được, 372,51 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,83 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 1,00 – 0,82 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

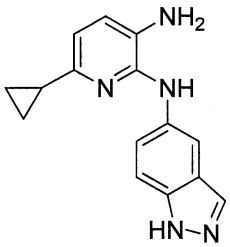
Chất trung gian 50: 5-((3-amino-6-clopyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on.



Bước A: 5-((6-clo-3-nitropyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 2,6-điclo-3-nitropyriđin (1,0 g, 5,18 mmol), 5-aminoinđolin-2-on (768 mg, 5,18 mol), và trietylamin (1,4 mL, 10,4 mmol) trong THF (10 mL) được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (1,95 g,123 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9ClN_4O_3$ 304,0, m/z tìm được 305,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-((3-amino-6-clopyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 5-((6-clo-3-nitropyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (1,75 g, 5,74 mmol) trong etanol (35 mL) và nước (7 mL) được bổ sung sắt (1,28 g, 23,0 mmol) và amoni clorua (35 mg, 0,66 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ sau đó được hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng được làm mát và được lọc qua Celite® và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không*. Chất rắn thu được được khuấy trong EtOAc (100 mL) và natri carbonat chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất nêu đề mục này được tạo dưới dạng chất rắn màu xám đậm (1,07 g,68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{11}ClN_4O$, 274,1 m/z tìm được, 275,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,32, 2,08 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,47 (s, 2H).

Chất trung gian 51: 6-xyclopropyl-N^2-(1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin.

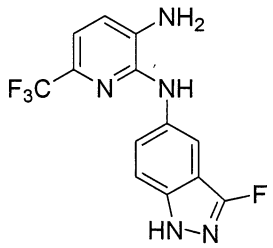


Bước A: N-(6-xyclopropyl-3-nitropyriđin-2-yl)-1H-inđazol-5-amin. Dung dịch 2-clo-6-xyclopropyl-3-nitropyriđin (Chất trung gian 1, 427 mg, 2,15 mmol), 1H-inđazol-5-amin (286 mg, 2,15 mmol), và Et_3N (0,60 mL, 4,30 mmol) trong THF (7,0 mL) được hồi lưu ở 70°C trong 4 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước. Lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm được ước tính sản lượng định lượng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{13}N_5O_2$ 295,3, m/z tìm được 296,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 6-xyclopropyl-N^2-(1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin. Dung dịch N-(6-xyclopropyl-3-nitropyriđin-2-yl)-1H-inđazol-5-amin (297 mg, 1,01 mmol) và Pd/C 10 % (107 mg, 0,101 mmol) trong EtOH/THF (1:1 v/v, 0,1 M) được khuấy trong môi trường hyđro ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite® với MeOH và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không*để tạo hợp chất nêu đề mục này

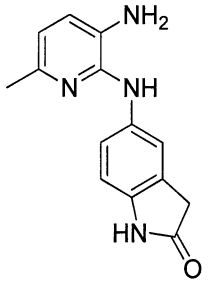
theo sản lượng định lượng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{15}N_5$ 265,3, m/z tìm được 266,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 52: N^2-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 52 sử dụng 3-flo-1H-inđazol-5-amin (Chất trung gian 22) và 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin là nguyên liệu ban đầu. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H).

Chất trung gian 53: 5-((3-amino-6-metylpyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on.

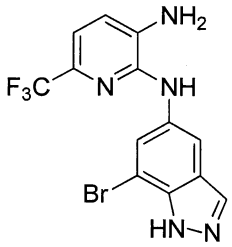


Bước A: 5-((6-metyl-3-nitropyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin (5,0 g, 5,9 mmol), 5-aminooxinđol (5,3 g,35 mmol), và bazơ Hunig (10 mL, 58 mmol) trong EtOH (100 mL) được hồi lưu ở 90°C trong 5 giờ. Phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng etanol và được làm khô trong chân không để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu đen (6,2 g,75 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{12}N_4O_3$, 284,1; m/z tìm được, 285,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-((3-amino-6-metylpyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Hỗn hợp 5-((6-metyl-3-nitropyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (6,15 g, 21,6 mmol), $SnCl_2$ khử nước (14,6 g, 64,9 mmol), MeOH (50 mL) và EtOAc (200 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút sau đó gia nhiệt ở 85°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm mát và được bổ sung một phần $SnCl_2$ khử nước nữa (8,3 g, 32,5 mmol) và hỗn hợp thu được

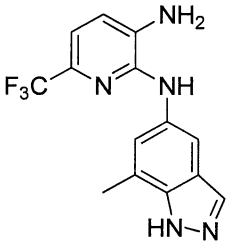
được khuấy ở 85°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm mát và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được bổ sung MeOH (150 mL) và hỗn hợp thu được được làm ấm đến 50°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và chất kết tủa được rửa bằng MeOH. Chất rắn màu xám được làm khô trong chân không để tạo chất rắn màu xám (4,24 g, 77,3 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{14}N_4O$, 254,1 m/z tìm được, 255,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 54: N^2-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin.



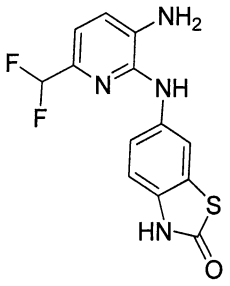
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 47. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9BrF_3N_5$, 371,0 m/z tìm được, 372,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 55: N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin.



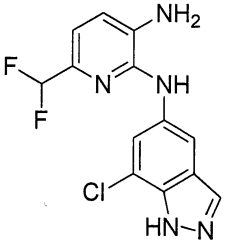
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 47. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{12}F_3N_5$, 307,1; m/z tìm được, 308,0 $[M+H]^+$

Chất trung gian 56: 6-((3-amino-6-(điflometyl)pyriđin-2-yl)amino)benzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-on.



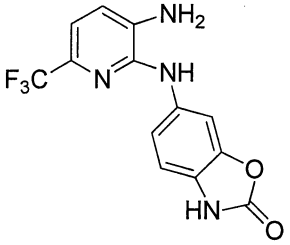
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 48. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}F_2N_4OS$, 308,0; m/z tìm được, 309,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,64-6,32 (m, 1H).

Chất trung gian 57: N^2-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(điflometyl)pyriđin-2,3-điamin.



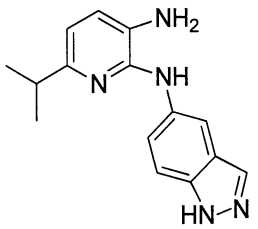
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 48. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}ClF_2N_5$, 309,1; m/z tìm được, 310,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 58: 6-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on.



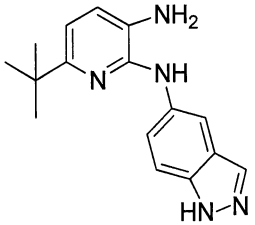
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 51. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9F_3N_4O_2$, 310,1; m/z tìm được, 311,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 3H).

Chất trung gian 59: N^2-(1H-inđazol-5-yl)-6-isopropylpyriđin-2,3-điamin.



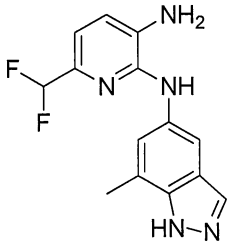
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 51. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{17}N_5$ 267,1; m/z tìm được 268,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 60: 6-(*tert*-butyl)-N^2-(1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin.



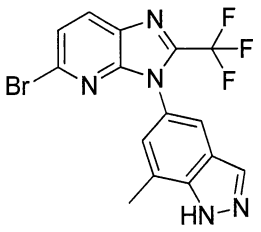
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 51. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{19}N_5$, 281,2; m/z tìm được, 282,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,68-6,61 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

Chất trung gian 61: 6-(điflometyl)-N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 48, sử dụng 2-clo-6-(điflometyl)-3-nitropyriđin (Chất trung gian 48, sản phẩm từ Bước E) và 7-metyl-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{13}F_2N_5$, 289,2 m/z tìm được, $[M+H]^+$ = 290,1.

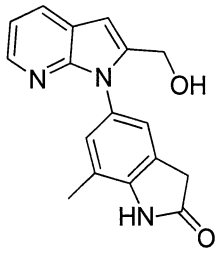
Chất trung gian 62: 5-bromo-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Bước A: 6-bromo-N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin. Dung dịch 2,6-đibromo-3-nitropyriđin (564 mg, 2 mmol) và 7-metyl-1H-inđazol-5-amin (280 mg, 1,9 mmol) trong EtOH (10 mL) được bổ sung TEA (0,556 mL, 4 mmol). Sau 12 giờ phản ứng được cô đặc *trong chân không* và hòa tan chất rắn thu được trong DMF (7,6 mL). Natri đithionit (993 mg, 5,7 mmol) sau đó được thêm trong một lần và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với nước (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 90 phút, dung dịch được pha loãng với EtOAc (20 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3x20 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (450 mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: 5-bromo-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Lọ dùng trong môi trường vi sóng được bổ sung 6-bromo-N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin thô (636 mg) và TFA (1 mL). Lọ được đậy lại và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 60 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc *trong chân không* và cặn thu được được pha loãng với EtOAc/natri bicacbonat bão hòa. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-100 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (135 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9BrF_3N_5$, 395,0; m/z tìm được, 396,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

Chất trung gian 63: 5-(2-(hyđroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on.



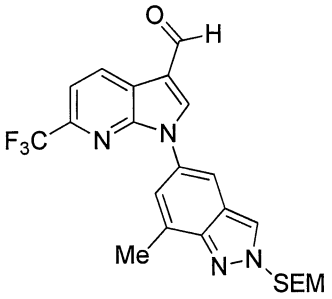
Bước A: 7-metyl-5-((3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Lọ dùng trong môi trường vi sóng 20 mL được bổ sung 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 25, 250 mg, 0,993 mmol), 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10, 161 mg, 0,993 mmol), chất tiền xúc tác thế hệ thứ ba BrettPhos Pd (90. mg, 0,099 mmol), Cs_2CO_3 (0,971 g, 2,98 mmol), và 1,4-đioxan (5,1 mL). Huyền phù thu được được khử khí bằng cách sục khí qua khí nitơ trong khi khuấy trong 5 phút. Lọ được đậy kín trong môi trường nitơ và được gia nhiệt đến 110°C trong dầu trong 17,5 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được phân bổ giữa EtOAc (100 mL) và amoni clorua chứa nước bão hòa (25 mL). Pha chứa nước được tách chiết thêm hai lần với EtOAc (tổng 50 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa một lần với nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 5 % metanol trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (64 mg, 17 %) dưới dạng hỗn hợp với 7-metyl-5-(2-(((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on (37 mg, 8 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}N_3O_3$ 377,2; m/z tìm được 378,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 7-metyl-5-(2-(((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Ống đậy kín chứa huyền phù 7-metyl-5-((3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (30 mg, 0,08 mmol) trong tetrahyđrofuran khan (0,8 mL) được bổ sung TBAF (1 M trong THF, 0,16 mL, 0,16 mmol). Hỗn hợp phản ứng được phun nhanh với khí nitơ, được đậy kín, và được khuấy ở 100°C (quan sát thấy có hồi lưu) trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (15 mL), và pha hữu cơ được rửa ba lần với nước (10 mL), một lần với nước muối (2 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 10 % metanol trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (24 mg, 80 %) dưới dạng chất rắn trong suốt màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}N_3O_3$ 377,2, m/z tìm được 378,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,55 (dd, J

= 6,5, 2,8 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (dt, *J* = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85 - 1,38 (m, 6H).

Bước C: 5-(2-(hyđroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on. Huyền phù 7-metyl-5-(2-(((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on (22 mg, 0,058 mmol) trong MeOH (0,58 mL, 0,058 mmol) được bổ sung axit clohyđric cô đặc (6,95 µL, 0,0641 mmol). Phản ứng đậy kín trong môi trường khí xung quanh và được khuấy ở 20°C trong 90 phút. Sau khi hoàn thành, phản ứng được phân bổ giữa EtOAc (20 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (2 mL). Pha chứa nước được tách chiết thêm hai lần với EtOAc (tổng 10 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc để tạo hợp chất nêu đề mục này (16,7 mg, 98 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 293,1, m/z tìm được 294,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Chất trung gian 64: 1-(7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-carbalđehyt.

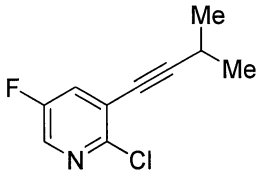


Bước A: 7-metyl-5-(6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol. Hỗn hợp 5-bromo-7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol (Chất trung gian 13, 458 mg, 1,34 mmol), 6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (250 mg, 1,34 mmol), $[Pd(II)(\pi\text{-Cinnamyl})Cl]_2$ (43,3 mg, 0,0806 mmol), BippyPhos (84 mg, 0,16 mmol) và natri *tert*-butylat (186 mg, 1,88 mmol) trong 1,4-đioxan (9 mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O và được tách chiết với EtOAc (25 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan, 0:100 đến 50:50) tạo được hợp chất nêu đề

mục này (223 mg, 37 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}F_3N_4OSi$, 446,2; m/z tìm được, 447,1 $[M+H]^+$.

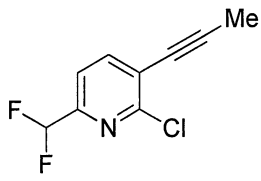
Bước B: 1-(7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-carbalđehyt. Phospho oxyclorua (63,5 µL, 0,67 mmol) được bổ sung theo từng giọt vào DMF (1 mL) ở 0°C và được khuấy trong 10 phút. 7-metyl-5-(6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol (215 mg, 0,48 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào dung dịch bão hòa, được làm mát $NaHCO_3$ (10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp hai pha sau đó được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3), và hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc:DCM, 0:100 đến 50:50) tạo được hợp chất nêu đề mục này (124 mg, 54 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{25}F_3N_4O_2Si$, 474,2; m/z tìm được, 475,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 65: 2-clo-5-flo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin.



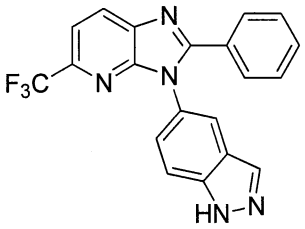
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 25), sử dụng 3-bromo-2-clo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_9ClFN$, 197,0; m/z tìm được, 198,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (dd, J = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 2,91 - 2,78 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). 19F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -130,32 (d, J = 7,7 Hz).

Chất trung gian 66: 2-clo-6-(điflometyl)-3-(prop-1-yn-1-yl)pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 26), sử dụng 3-bromo-2-clo-6-(điflometyl)pyriđin (Chất trung gian 29, sản phẩm từ Bước B). ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H).

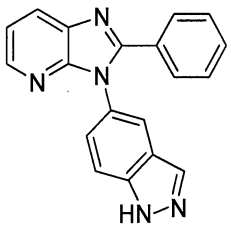
Ví dụ 1: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Dung dịch 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (1,0 g, 4,4 mmol) và 1H-inđazol-5-amin (0,59 g, 4,4 mmol) trong DMF (20 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Benzalđehyt (0,52 g, 4,9 mmol) được thêm vào hỗn hợp và phản ứng được khuấy trong 30 phút sau đó thêm natri đithionit (2,3 g, 13,2 mmol). Sau 12 giờ ở 100°C phản ứng được làm mát, được pha loãng với EtOAc (100 mL), và được rửa bằng H_2O (50 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,28 g,16 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_3N_5$, 379,1; m/z tìm được, 380,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13,44 (br. s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,47 – 7,32 (m, 4H).

Từ Ví dụ 2-Ví dụ 32 được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1.

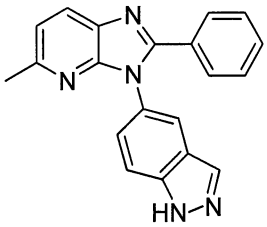
Ví dụ 2: 3-(1H-Inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{13}N_5$,

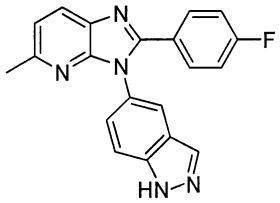
311,1; m/z tìm được, 312,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,04 (br s, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 3H).

Ví dụ 3: 3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



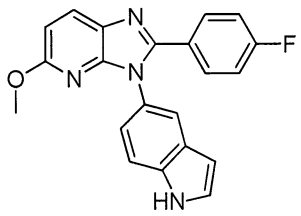
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}N_5$, 325,1; m/z tìm được, 326,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,37 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ 4: 2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



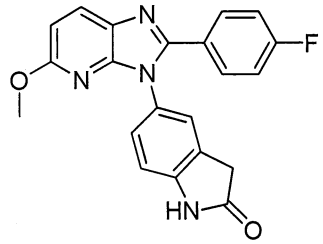
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}FN_5$, 343,1; m/z tìm được, 344,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ 5: 2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



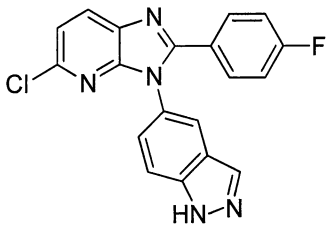
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}FN_4O$, 358,1; m/z tìm được, 359,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (br s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 – 6,59 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).

Ví dụ 6: 5-[2-(4-flophenyl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}FN_4O_2$, 374,1; m/z tìm được, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (s, 2H).

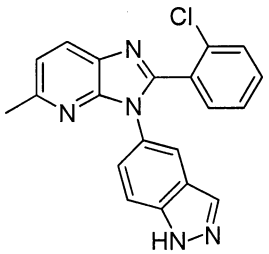
Ví dụ 7: 5-clo-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}ClFN_5$, 363,1; m/z tìm được, 364,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz,

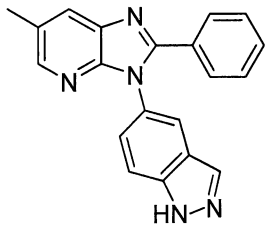
1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H).

Ví dụ 8: 2-(2-clophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



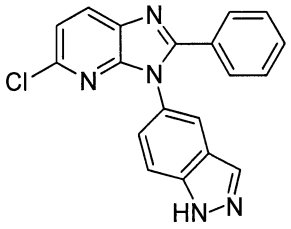
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}ClN_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,25 (br s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 4H), 7,15 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

Ví dụ 9: 3-(1H-Inđazol-5-yl)-6-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



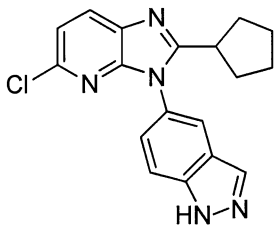
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}N_5$, 325,1; m/z tìm được, 326,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,19 – 8,17 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 – 8,00 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,45 – 7,31 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

Ví dụ 10: 5-clo-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



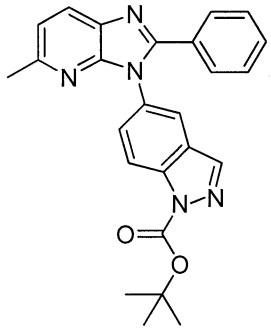
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}ClN_5$, 345,1; m/z tìm được, 346,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 4H).

Ví dụ 11: 5-clo-2-xyclopentyl-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



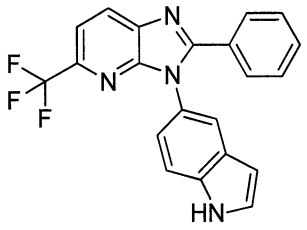
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}ClN_5$, 337,1; m/z tìm được, 338,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,90 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,81 (m, 2H), 1,60 – 1,52 (m, 2H).

Ví dụ 12: *tert*-butyl 5-(5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđazol-1-carboxylat.



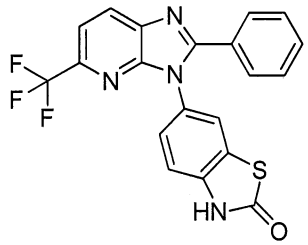
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{23}N_5O_2$, 425,2; m/z tìm được, 426,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 3H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,74 (s, 9H).

Ví dụ 13: 3-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



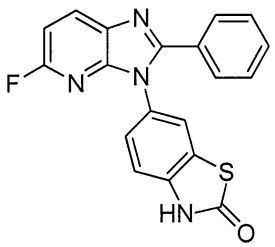
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}F_3N_4$, 378,1; m/z tìm được, 379,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,52 – 6,46 (m, 1H).

Ví dụ 14: 6-[2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



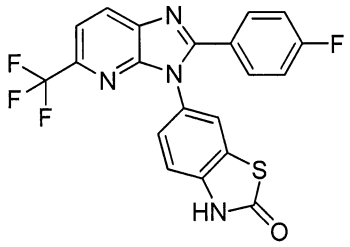
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}F_3N_4OS$, 412,1; m/z tìm được, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,51 – 7,34 (m, 4H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 15: 6-(5-flo-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



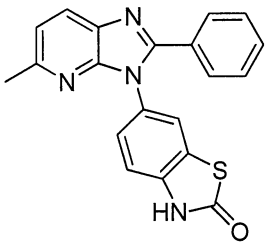
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}FN_4OS$, 362,1; m/z tìm được, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 1H).

Ví dụ 16: 6-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



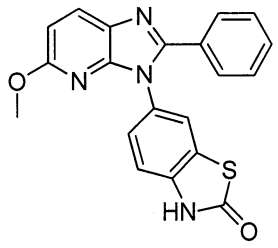
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{10}F_4N_4OS$, 430,1; m/z tìm được, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (br s, 1H), 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H).

Ví dụ 17: 6-(5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



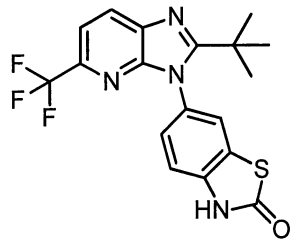
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}N_4OS$, 358,1; m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 18: 6-(5-metoxy-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



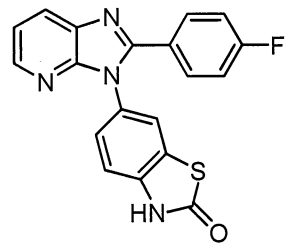
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}N_4O_2S$, 374,1; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

Ví dụ 19: 6-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



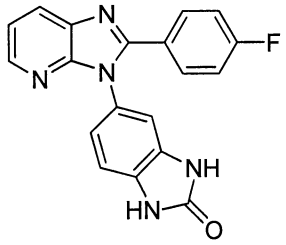
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_4OS$, 392,1; m/z tìm được, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,92 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ví dụ 20: 6-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



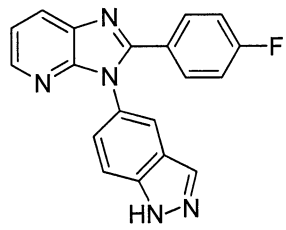
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}FN_4OS$, 362,1; m/z tìm được, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,92 (br s, 1H), 8,39 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 3H).

Ví dụ 21: 5-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on.



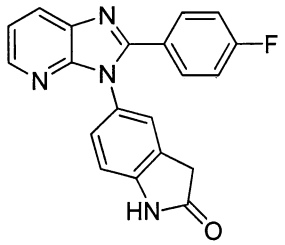
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}FN_5$, 345,1; m/z tìm được, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (br s, 1H), 10,86 (br s, 1H), 8,30 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H).

Ví dụ 22: 2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



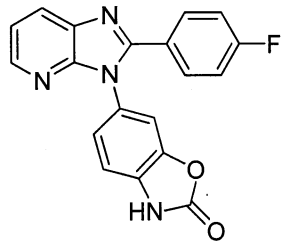
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}FN_5$, 329,1; m/z tìm được, 330,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (br s, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 2H).

Ví dụ 23: 5-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



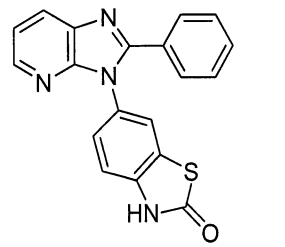
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}FN_4$, 344,1; m/z tìm được, 345,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H).

Ví dụ 24: 6-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



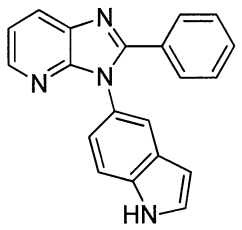
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}FN_4O_2$, 346,1; m/z tìm được, 347,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H).

Ví dụ 25: 6-(2-phenylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



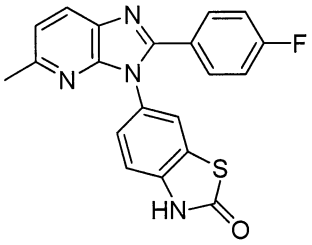
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}N_4OS$, 344,1; m/z tìm được, 345,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,48 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 26: 3-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



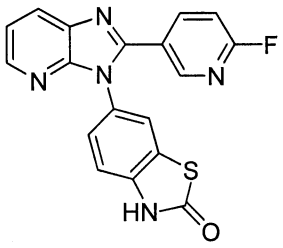
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}N_4$, 310,1; m/z tìm được, 311,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 2H), 8,45-8,37 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

Ví dụ 27: 6-[2-(4-flophenyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



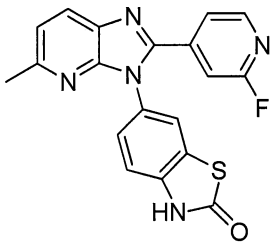
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}FN_4OS$, 376,1; m/z tìm được, 377,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 2,68 (s, 3H).

Ví dụ 28: 6-[2-(6-flo-3-pyriđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



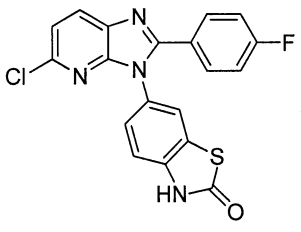
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{10}FN_5OS$, 363,1; m/z tìm được, 364,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,15 – 8,07 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H).

Ví dụ 29: 6-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}FN_5OS$, 377,1; m/z tìm được, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

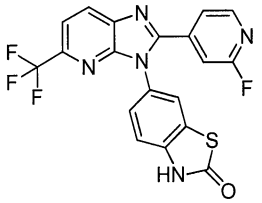
Ví dụ 30: 6-[5-clo-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{10}ClFN_4OS$, 396,0;

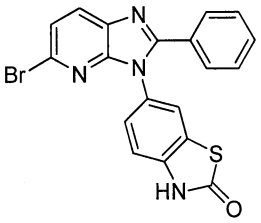
m/z tìm được, 396,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,16 – 7,05 (m, 2H).

Ví dụ 31: 6-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



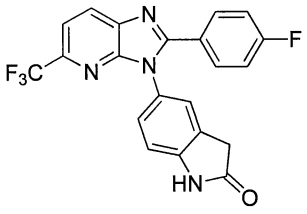
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_9F_4N_5OS$, 431,0; m/z tìm được, 432,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (br s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 2,8, 1,1 Hz, 3H).

Ví dụ 32: 6-(5-bromo-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}BrN_4OS$, 422,0; m/z tìm được, 422,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 2H).

Ví dụ 33: 5-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.

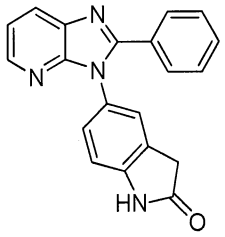


Bước A: *tert*-butyl 5-(2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđol-1-carboxylat. Dung dịch 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (1,0 g, 4,4 mmol) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (0,59 g, 4,4 mmol) trong DMF (20 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. 4-flobenzalđehyt (0,60 g, 4,9 mmol) được thêm vào hỗn hợp và phản ứng được khuấy trong 30 phút sau đó thêm natri đithionit (2,3 g, 13,2 mmol). Sau 12 giờ ở 100°C phản ứng được làm mát, được pha loãng với EtOAc (100 mL), và được rửa bằng H_2O (50 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,1 g,50 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$, 496,1; m/z tìm được, 497,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on. Dung dịch *tert*-butyl 5-(2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđol-1-carboxylat (0,60 g, 1,2 mmol) trong AcOH (30 mL) và H_2O (6 mL) được bổ sung dung dịch pyriđinium tribromua (0,35 g, 1,1 mmol) trong axit axetic (5 mL) và H_2O (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C. Sau 24 giờ, phản ứng được cô đặc *trong chân không*, được pha loãng với NaOH 1N (50 mL), và được tách chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,09 g,17 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}F_4N_4O$, 412,1; m/z tìm được 413,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H).

Từ Ví dụ 34 đếnVí dụ 37 được thực hiện theo Ví dụ 33.

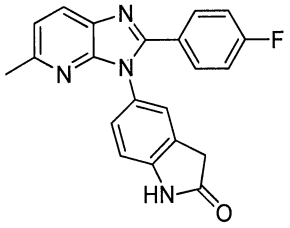
Ví dụ 34: 5-(2-phenylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 33. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}N_4O$,

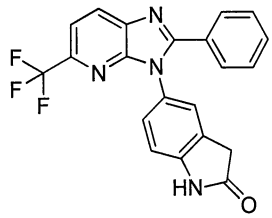
326,1; m/z tìm được, 327,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,39 – 8,36 (m, 1H), 8,18 – 8,14 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,43 – 7,29 (m, 5H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H).

Ví dụ 35: 5-[2-(4-flophenyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



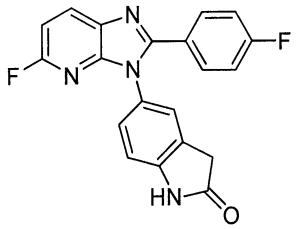
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 33. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}FN_4O$, 358,1; m/z tìm được, 359,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Ví dụ 36: 5-[2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



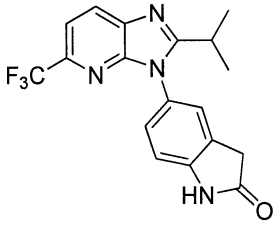
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 33. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}F_3N_4O$, 394,1; m/z tìm được, 395,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H).

Ví dụ 37: 5-[5-flo-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 33. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_2N_4O$, 362,1; m/z tìm được, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 3,62 (s, 2H).

Ví dụ 38: 5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



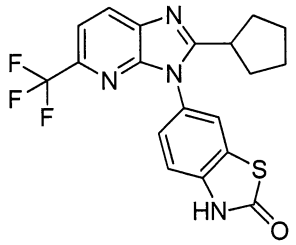
Bước A: 5-((3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (27 g,120 mmol), 5-aminoinđolin-2-on (18 g,120 mmol), và Et_3N (24 g,240 mmol) trong THF (250 mL) được hồi lưu ở 90°C trong 12 giờ. Phản ứng được pha loãng với ete (200 mL) và được khuấy trong 20 phút và chất kết tủa được tạo thành. Phản ứng được lọc và chất rắn được làm khô trong lò sấy ở 45°C để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (21 g,86 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9F_3N_4O_3$, 338,1; m/z tìm được, 339,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 5-((3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (20 g,59 mmol), Pd/C 10 % (10 g), và MeOH (1L) được phun H_2 ở áp suất 20 atm. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Phản ứng được lọc và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không*. Chất rắn thu được được tạo huyền phù bằng EtOH và được làm khô trong lò sấy ở 45°C để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (12 g,66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}F_3N_4O$, 308,1; m/z tìm được, 309,0 $[M+H]^+$.

Bước C. 5-(2-isopropyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on. Dung dịch 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (0,10 g, 0,32 mmol) và $Cu(OAc)_2$ (0,03 g, 0,16 mmol) trong AcOH (16 mL) được bổ sung isobutryalđehyt (0,03 g, 0,36 mmol). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ, được cô đặc *trong chân không*, được pha loãng với NaOH 1N, và được tách chiết với EtOAc (25 mL x 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), và được cô đặc *trong chân không*. Tinh

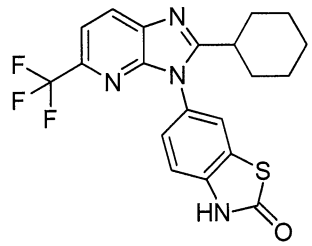
chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,06 g,48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_4O$, 360,1; m/z tìm được, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,16 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 39: 6-[2-xyclopentyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



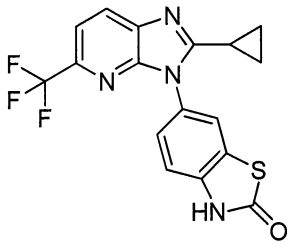
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4OS$, 404,1; m/z tìm được 405,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,17 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 2H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,86 (m, 2H), 1,67 – 1,59 (m, 2H).

Ví dụ 40: 6-[2-xyclohexyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



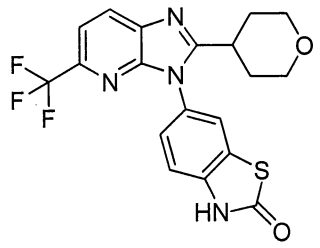
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}F_3N_4OS$, 418,1; m/z tìm được, 419,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 2H), 1,87 – 1,69 (m, 5H), 1,38 – 1,18 (m, 3H).

Ví dụ 41: 6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



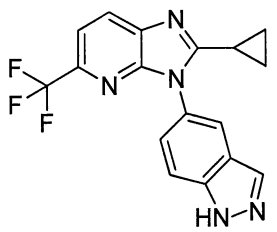
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_3N_4OS$, 376,1; m/z tìm được, 377,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 2H), 1,22 – 1,14 (m, 2H).

Ví dụ 42: 6-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



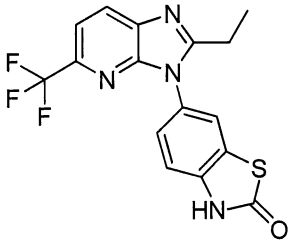
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4O_2S$, 420,1; m/z tìm được, 421,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 2H), 1,82 – 1,75 (m, 2H).

Ví dụ 43: 2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



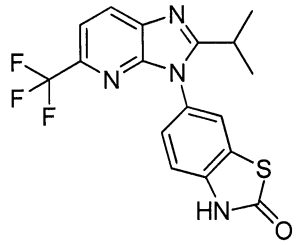
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_3N_5$, 343,1; m/z tìm được, 344,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,25 – 1,20 (m, 2H), 1,12 – 1,03 (m, 2H).

Ví dụ 44: 6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4OS$, 364,1; m/z tìm được, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,07 (br s, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

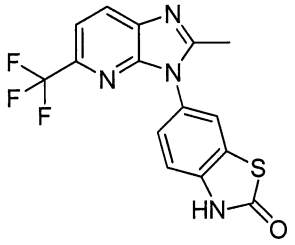
Ví dụ 45: 6-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_4OS$, 378,1; m/z tìm được, 379,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,11 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz,

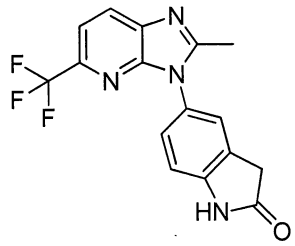
1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 46: 6-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



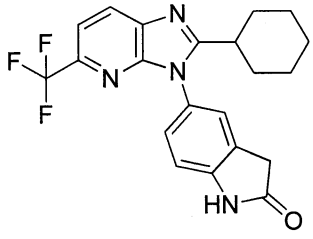
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9F_3N_4OS$, 350,0; m/z tìm được 351,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,08 (br s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Ví dụ 47: 5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



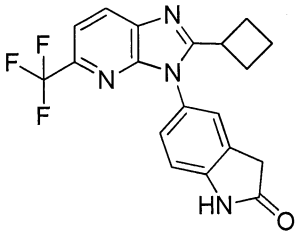
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z tìm được, 333,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (br s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

Ví dụ 48: 5-[2-xyclohexyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



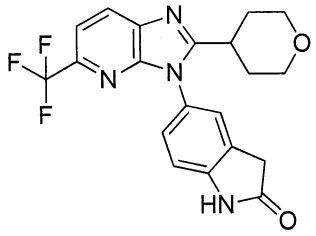
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}F_3N_4O$, 400,2; m/z tìm được, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,72 (tt, J = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,57 (m, 5H), 1,34 - 1,08 (m, 3H).

Ví dụ 49: 5-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



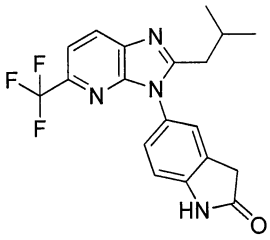
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4O$, 372,1; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 3H), 2,49 – 2,43 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 2,02 – 1,80 (m, 2H).

Ví dụ 50: 5-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



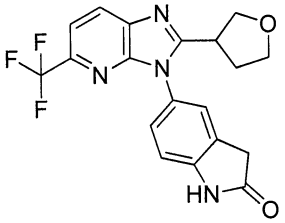
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$, 402,1; m/z tìm được, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,29 (dt, J = 11,3, 2,1 Hz, 2H), 3,03 (tt, J = 3,8, 11,3 Hz, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H).

Ví dụ 51: 5-[2-isobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



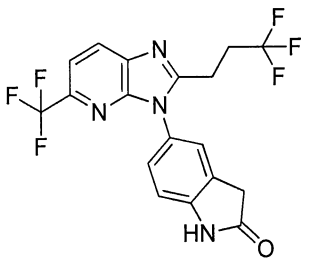
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (br s., 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (br s., 1H), 7,21 (br. d., J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,72 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,25 (quind, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 52: (*triệtquang*)- 5-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



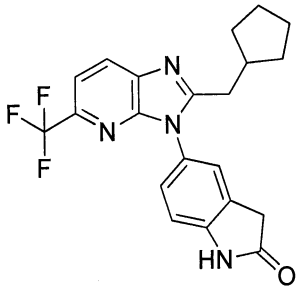
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4O_2$, 388,1; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (br s., 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 3H), 3,75 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,54 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H).

Ví dụ 53: 5-[5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



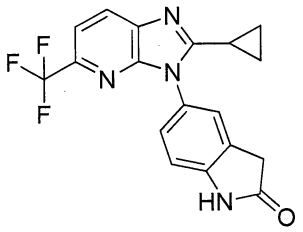
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{12}F_6N_4O$, 414,1; m/z tìm được, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (br s., 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 2H).

Ví dụ 54: 5-[2-(xyclopentylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



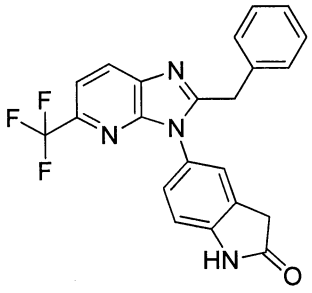
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}F_3N_4O$, 400,2; m/z tìm được, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (br. d., J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,41 (spt, J = 7,7 Hz, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 4H), 1,23 - 1,12 (m, 2H).

Ví dụ 55: 5-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



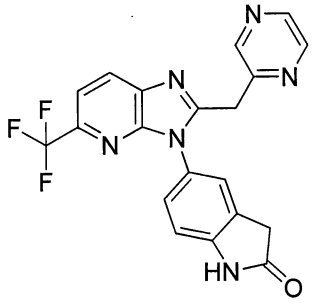
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_3N_4O$, 358,1; m/z tìm được, 359,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 2H), 1,20 – 1,11 (m, 2H).

Ví dụ 56: 5-[2-benzyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



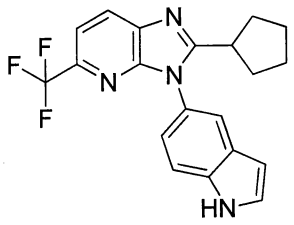
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{15}F_3N_4O$, 408,1; m/z tìm được, 409,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (br s., 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,54 (s, 2H).

Ví dụ 57: 5-[2-(pyrazin-2-ylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on



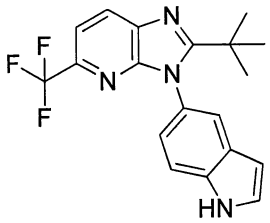
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}F_3N_6O$, 410,1; m/z tìm được, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (br s., 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 2H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (br s., 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,56 (s, 2H).

Ví dụ 58: 2-xyclopentyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



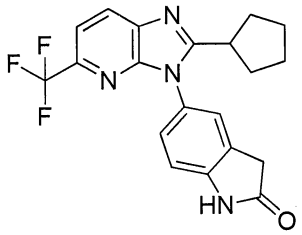
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}F_3N_4$, 370,1; m/z tìm được, 371,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (br s., 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 3,20 (quin, J = 8,5 Hz, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H).

Ví dụ 59: 2-*tert*-butyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



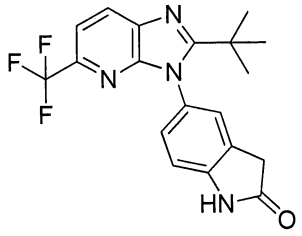
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_4$, 358,1; m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (br s., 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (br. d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,58 (br. d., J = 2,3 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

Ví dụ 60: 5-[2-xyclopentyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



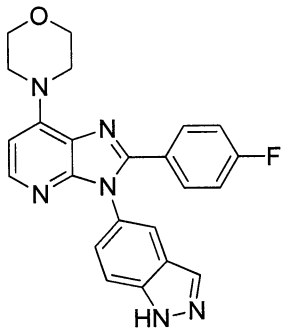
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}F_3N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (br s., 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,17 (quin, J = 8,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,82 (m, 4H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 2H).

Ví dụ 61: 5-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (br s., 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

Ví dụ 62: 4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin.

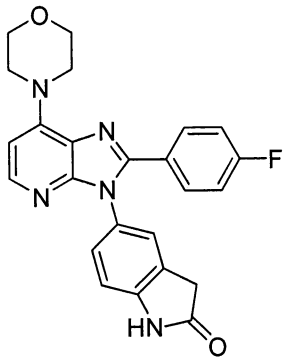


Bước A: 4-(2-flo-3-nitropyriđin-4-yl)morpholin. Dung dịch 2,4-điflo-3-nitropyriđin (0,5 g, 3,1 mmol) và morpholin (0,25 mg, 2,8 mmol) trong DMF (15 mL) được gia nhiệt ở 90°C. Sau 2 giờ phản ứng được pha loãng với EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước (25 mL x 3). Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,47 g,66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}FN_3O_3$, 227,1 m/z tìm được, 228,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin. Dung dịch 4-(2-flo-3-nitropyriđin-4-yl)morpholin (0,23 g, 1,0 mmol) và 5-aminoinđazol (0,13 g, 1,0 mmol) trong DMF (5 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, 4-flobenzalđehyt (0,12 g, 1,0 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy. Sau 30 phút, natri đithionit (0,53 g, 3,0 mmol) được bổ

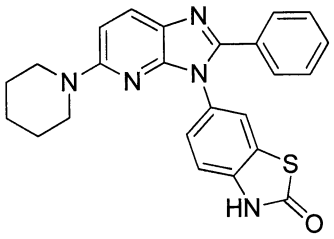
sung và phản ứng được gia nhiệt lần nữa ở 100°C. Sau 12 giờ, phản ứng được pha loãng với EtOAc (50 mL) và được rửa bằng H_2O (3 x 25 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, Hex:EtOAc) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,12 g,29 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}FN_6$, 414,1; m/z tìm được, 415,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,83 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 4H), 3,87 – 3,78 (m, 4H).

Ví dụ 63: 5-[2-(4-flophenyl)-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 62 với các thay thế phù hợp. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z tìm được, 430,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,22 – 4,14 (m, 4H), 3,99 – 3,93 (m, 4H), 3,56 (s, 2H).

Ví dụ 64: 6-[2-phenyl-5-(1-piperiđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.

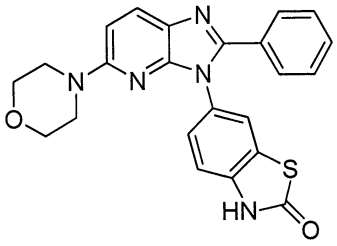


Bước A: 6-(5-flo-2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch 2,6-điflo-3-nitropyriđin (0,20 g, 1,3 mmol) và 6-

aminobenzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,20 g, 1,2 mmol) trong DMF (6 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Benzalđehyt (0,15 g, 1,4 mmol) được thêm vào hỗn hợp và phản ứng được khuấy trong 30 phút sau đó thêm natri đithionit (0,65 g, 3,8 mmol). Sau 12 giờ ở 100°C phản ứng được làm mát, được pha loãng với EtOAc (50 mL), và được rửa bằng H_2O (25 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,10 g,22 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}FN_4OS$, 362,1; m/z tìm được, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (br s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,48 – 7,37 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H).

Bước B: 6-[2-phenyl-5-(1-piperiđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on. Dung dịch 6-(5-flo-2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,10 g, 0,28 mmol), piperiđin (0,04 g, 0,41 mmol), và DIEA(0,7 mL, 0,41 mmol) trong DMSO (3 mL) được gia nhiệt trong ống đậy kín ở 120°C trong 24 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (15 mL) và được rửa bằng H_2O (3 x 15 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, DCM:NH_3(MeOH) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,04 g,30 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{21}N_5OS$, 427,2; m/z tìm được, 428,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (br s, 1H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 4H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,65 – 1,56 (m, 4H).

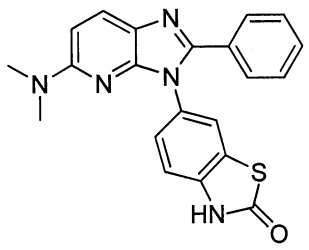
Ví dụ 65: 6-(5-morpholino-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 64. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}N_5O_2S$, 429,1; m/z tìm được, 430,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

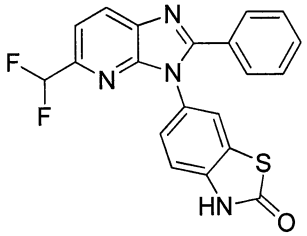
7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 3H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,37 (dd, J = 5,8, 4,3 Hz, 4H).

Ví dụ 66: 6-[5-(đimetylamino)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 64. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}N_5OS$, 387,1; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,56 (br s, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H).

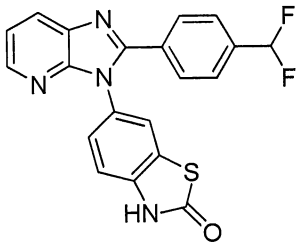
Ví dụ 67: 6-(5-(điflometyl)-2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on.



Bước A: 6-(2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1, sử dụng 6-aminobenzo[d]thiazol-2(3H)-on và 2-clo-3-nitropyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}N_4OS$, 344,1; m/z tìm được, 345,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,48 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

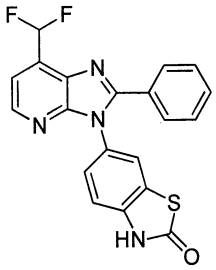
Bước B: 6-(5-(điflometyl)-2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Hỗn hợp 6-(2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (100 mg, 0,29 mmol) và kẽm điflometansulfinat (190 mg, 0,58 mmol) trong DCE (2 mL) và H_2O (0,8 mL) được bổ sung dung dịch *tert*-butyl hyđroperoxit (161 µL, 1,16 mmol, 70 %) theo từng giọt và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 100°C trong 2 ngày. Phần phân ước bổ sung kẽm điflometansulfinat (190 mg, 0,58 mmol) và DMSO (0,4 mL) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 2 ngày nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được tách chiết với EtOAc, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (SiO_2, EtOAc / hexan građien 0 đến 100 %) tạo được hợp chất nêu đề mục này được tinh chế thêm (HPLC điều chế, Agilent 1100 Series XBridge Prep ^{18}C OBD 5 um, các điều kiện bazơ (amoni hyđroxit 20 mM trong nước/MeCN)) để tạo chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này được tinh chế thêm (SFC, pha tĩnh: Chiralpak IA 5um 250 x 21 mm, pha động: 25 % EtOH, 75 % CO_2) theo dõi rửa giải ở 290 nm để tạo hợp chất nêu đề mục này (4,5 mg, 3,9 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_2N_4OS$, 394,1; m/z tìm được, 395,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,70 (t, J = 55,5 Hz, 1H).

Ví dụ 68: 6-[2-[4-(điflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



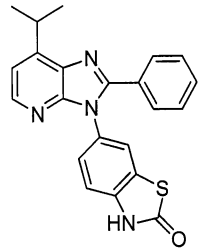
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 67, dưới dạng phụ phẩm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_2N_4OS$, 394,1; m/z tìm được, 395,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,66 (t, J = 56,3 Hz, 1H).

Ví dụ 69: 6-[7-(điflometyl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



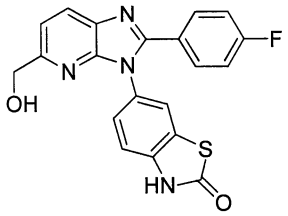
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 67, dưới dạng phụ phẩm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_2N_4OS$, 394,1; m/z tìm được, 395,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76-7,52 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 70: 6-(7-isopropyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 67. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}N_4OS$, 386,1; m/z tìm được, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,93 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ví dụ 71: 6-(2-(4-flophenyl)-5-(hyđroxymetyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on.



Bước A: Axit 6-clo-5-nitropicolinic. 2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin (11,0 g, 63,7 mmol) được hòa tan trong H_2SO_4 cô đặc (30 mL) và dung dịch thu được được khuấy trong 10 phút để tạo dung dịch nhớt màu vàng nhạt. Natri đicromat khử nước (25,7 g, 86,4 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được theo từng lô (cảnh báo: quy trình phát nhiệt mạnh). Sau 2 giờ khuấy ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ. Đá băng (300 g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 2 giờ, sau đó hỗn hợp được làm mát trong máy kết đông. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng đá băng lạnh và được làm khô trong áp suất chân không cao để tạo chất rắn màu xanh lục nhạt là hợp chất nêu đề mục này (10,1 g, 54,8 %, 70 % tinh khiết). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_3ClN_2O_4$, 202,0; m/z tìm được, 202,9 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 5-nitro-6-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)picolinic. Dung dịch axit 6-clo-5-nitropicolinic (1,0 g, 2,5 mmol, 50 % tinh khiết), 6-amino-2(3H)-benzothiazolon (0,92 g, 5,6 mmol), và DIEA (1,3 mL, 7,4 mmol) trong EtOH (10 mL) được hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung phần 6-amino-2(3H)-benzothiazolon khác (102 mg, 0,61 mmol) và được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát trong máy kết đông. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng EtOH lạnh và được làm khô trong áp suất chân không cao để tạo chất rắn màu nâu sẫm (1,5 g,91 %, 50 % tinh khiết). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_8N_4O_5S$, 332,0; m/z tìm được, 332,9 $[M+H]^+$.

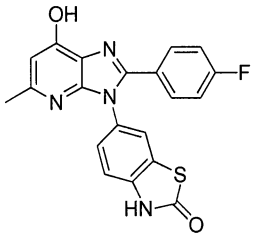
Bước C: Axit 5-amino-6-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)picolinic. Hỗn hợp axit 5-nitro-6-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)picolinic (400 mg, 1,20 mmol) và thiếc (II) clorua trong EtOH (18 mL) được gia nhiệt ở 85°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được lọc qua Celite®, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu nâu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước D: Axit 2-(4-flophenyl)-3-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-carboxylic. Hỗn hợp axit 5-amino-6-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)picolinic (360 mg, 1,19 mmol) và $Cu(OAc)_2$ (132 mg, 0,714 mmol) trong AcOH (20 mL) được bổ sung 4-flobenzalđehyt (226 mg, 1,79 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 30 phút sau đó được khuấy lộ thiên ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Chất kết tủa được rửa bằng EtOAc lạnh và được làm khô trong áp suất chân không cao để tạo chất rắn màu nâu (381 mg, 63 %, 80 % tinh khiết). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}FN_4O_3S$, 406,1; m/z tìm được, 407,0 $[M+H]^+$.

Bước E: Metyl 2-(4-flophenyl)-3-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-carboxylat. Dung dịch axit 2-(4-flophenyl)-3-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-carboxylic (500 mg, 1,23 mmol) trong MeOH (3,0 mL) được bổ sung *p*-TsOH (58 mg, 0,31 mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 50 % EtOAc:DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (120 mg, 23,0 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}FN_4O_3S$, 420,1; m/z tìm được, 420,9 $[M+H]^+$.

Bước F: 6-(2-(4-flophenyl)-5-(hyđroxymetyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch metyl 2-(4-flophenyl)-3-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-carboxylat (86 mg, 0,20 umol) trong THF (2,0 mL) được bổ sung từ từ LAH 1,0 M trong THF (0,51 mL, 0,51 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch muối Rochelle bão hoà (5,0 mL) và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước sau đó được tách chiết với EtOAc (x 3), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-100 % EtOAc/ DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (8,3 mg, 10 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}FN_4O_2S$, 392,1; m/z tìm được, 393,0 [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 3H), 4,86 (s, 2H).

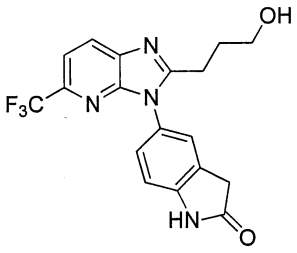
Ví dụ 72: 6-(2-(4-flophenyl)-7-hyđroxy-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on.



Bước A: 6-(2-(4-flophenyl)-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1.

Bước B: 6-(2-(4-flophenyl)-7-hyđroxy-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch 6-(2-(4-flophenyl)-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (368 mg, 0,979 mmol) trong AcOH (10 mL) được bổ sung *m*CPBA (676 mg, 3,92 mmol) và dung dịch thu được được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 130°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 5 % NH_3 2M (MeOH): DCM) tạo hợp chất được oxy hóa (48,1 mg, 12,5 %). Hợp chất được oxy hóa (37 mg, 0,094 mmol) được bổ sung TFAA (0,5 mL, 3,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi bị loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng với nước (pH điều chỉnh = 9 bằng cách thêm NaOH 1N) và được tách chiết với DCM/IPA (3/1). Lớp DCM/IPA được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và EtOAc (2 mL) được bổ sung vào cặn. Dung dịch được làm mát trong máy kết đông, được lọc, và chất kết tủa được rửa bằng EtOAc lạnh. Chất rắn thu được được làm khô trong áp suất chân không cao để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,7 mg, 13 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}FN_4O_2S$, 392,1; m/z tìm được, 393,0 [M+H]. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

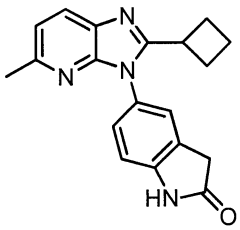
Ví dụ 73: 5-(2-(3-hyđroxypropyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on.



Bước A: Metyl 3-(3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl)propanoat. Hỗn hợp 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (Chất trung gian 46, 154 mg, 0,5 mmol), metyl 4-oxobutanoat (69,6 mg, 0,6 mmol), và đồng (II) axetat (45,4 mg, 0,25 mmol) trong AcOH (4 mL) được khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (3x30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/Hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng sáp màu nâu (76 mg, 38 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$, 404,1 m/z tìm được, 405,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-(2-(3-hyđroxypropyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on. Metyl 3-(3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl)propanoat (52 mg, 0,13 mmol) trong THF (2 mL) ở 0°C được bổ sung theo từng giọt dung dịch LAH (0,19 mL, 1 M trong THF). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút và được dập tắt bằng cách thêm MeOH (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (20 mL) và được rửa bằng nước (2x20 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, DCM/MeOH) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (21 mg, 43 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2$, 376,1 m/z tìm được, 377,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 – 2,05 (m, 2H).

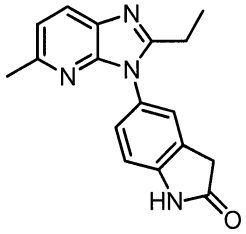
Ví dụ 74: 5-(2-xyclobutyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}N_4O$, 318,1; m/z tìm được, 319,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz,

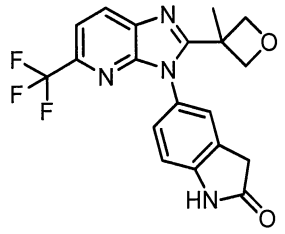
1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,57 (td, J = 9,1, 1,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 5H), 2,32 – 2,14 (m, 2H), 2,09 – 1,88 (m, 2H).

Ví dụ 75: 5-(2-etyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on.



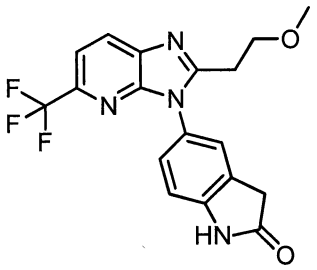
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho C17H16N4O, 292,1; m/z tìm được, 293,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,79 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 76: 5-[2-(3-metyloxetan-3-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



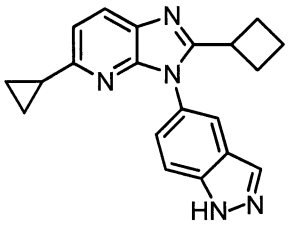
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4O_2$, 388,1; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,61 (s, 3H).

Ví dụ 77: 5-[2-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



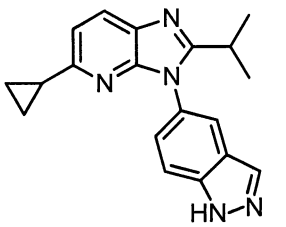
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2$, 376,1; m/z tìm được, 377,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

Ví dụ 78: 2-xyclobutyl-5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38, từ 6-xyclopropyl-N^2-(1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 52). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}N_5$, 329,2; m/z tìm được, 330,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,76 – 3,64 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 2H), 2,23 – 1,86 (m, 5H), 0,93 – 0,86 (m, 2H), 0,86 – 0,80 (m, 2H).

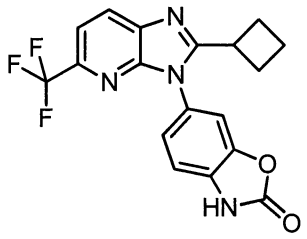
Ví dụ 79: 5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38, từ 6-xyclopropyl-N^2-(1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-

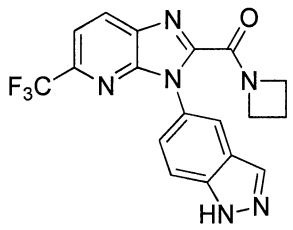
điamin (Chất trung gian 52). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{19}N_5$, 317,2; m/z tìm được, 318,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,92 – 0,84 (m, 2H), 0,84 – 0,79 (m, 2H).

Ví dụ 80: 6-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2$, 374,1; m/z tìm được, 375,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81: Azetiđin-1-yl-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]metanon.

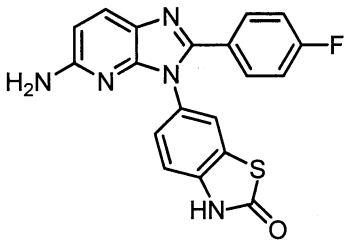


Bước A: 3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triclometyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin. Metyl 2,2,2-tricloaxetimiđat (106 µL, 0,853 mmol) được thêm vào dung dịch N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 47, 250 mg, 0,853 mmol) trong axit axetic (2,84 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch được trung hòa với NaOH 4 N và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-50 % EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (266 mg, 74 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7Cl_3F_3N_5$, 419,0 m/z tìm được, 421,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H).

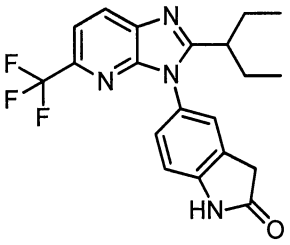
Bước B: Azetiđin-1-yl-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]metanon. Dung dịch 3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triclometyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (70,0 mg, 0,166 mmol) trong ACN (1,28 mL) và nước (0,427 mL) được bổ sung azetiđin (22,4 µL, 0,333 mmol) và K_2CO_3 4 M (0,166 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 85°C trong 18 giờ. Dung dịch được làm mát, được pha loãng với nước, và được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (HPLC pha đảo, 5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) tạo được hợp chất nêu đề mục này (2,10 mg, 3 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_3N_6O$, 386,1; m/z tìm được, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 4,70 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,42 (p, J = 7,8 Hz, 2H).

Ví dụ 82: 6-[5-amino-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



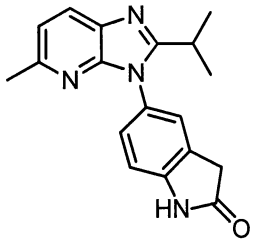
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}FN_5OS$, 377,1; m/z tìm được, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Ví dụ 83: 5-[2-(1-etylpropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



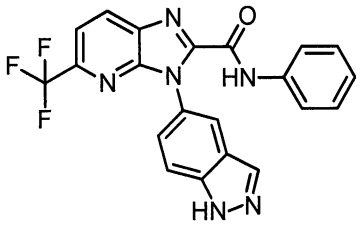
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}F_3N_4O$, 388,2; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,4 Hz, 6H).

Ví dụ 84: 5-(2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{18}N_4O$, 306,1; m/z tìm được, 307,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,08 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

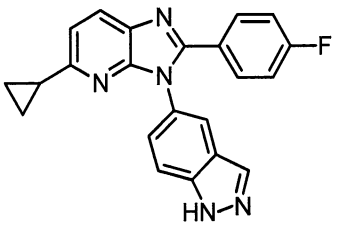
Ví dụ 85: 3-(1H-inđazol-5-yl)-N-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 81. MS (ESI): khối lượng được tính cho

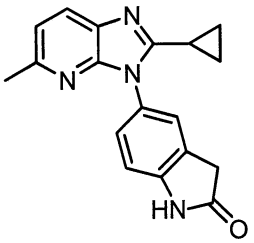
$C_{21}H_{13}F_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 423,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 – 7,85 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H).

Ví dụ 86: 5-xyclopropyl-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



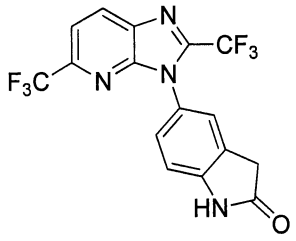
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38, từ 6-xyclopropyl-N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 52). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}FN_5$, 369,1; m/z tìm được, 370,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 4H).

Ví dụ 87: 5-(2-xyclopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}N_4O$, 304,1; m/z tìm được, 305,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,96 – 1.79 (m, 1H), 1,40 – 1,24 (m, 2H), 1,05 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 2H).

Ví dụ 88: 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.

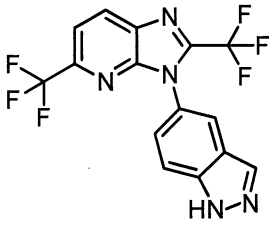


Bước A: 5-((3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (27 g,120 mmol), 5-aminoinđolin-2-on (18 g,120 mmol), và Et_3N (24 g,240 mmol) trong THF (250 mL) được hồi lưu ở 90°C trong 12 giờ. Phản ứng được pha loãng với ete (200 mL) và được khuấy trong 20 phút sau đó chất kết tủa được tạo thành. Phản ứng được lọc và dung dịch lọc được tạo huyền phù bằng H_2O và được làm khô trong lò sấy ở 45°C để tạo hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (21 g,86 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_9F_3N_4O_3$, 338,1; m/z tìm được, 339,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Dung dịch 5-((3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (20 g,59 mmol), Pd/C 10 % (10 g), và MeOH (1L) trong bình 2L được phun H_2 ở áp suất 20 atm. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Phản ứng được lọc và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không*. Chất rắn thu được được tạo huyền phù bằng EtOH và được làm khô trong lò sấy ở 45°C để tạo hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (12 g,66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}F_3N_4O$, 308,1; m/z tìm được, 309,0 $[M+H]^+$.

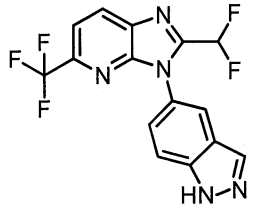
Bước C. 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on. Dung dịch 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (0,10 g, 0,32 mmol) trong TFA (0,25 mL, 3,2 mmol) được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*, được pha loãng với $NaHCO_3$ 1N (20 mL), và được tách chiết với EtOAc (20 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,09 g,70 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8F_6N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 3,67 (s, 2H).

Ví dụ 89: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



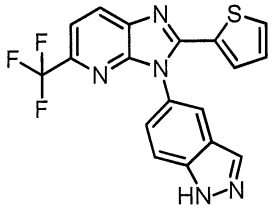
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 88 từ N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7F_6N_5$, 371,1; m/z tìm được, 372,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H).

Ví dụ 90: 2-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 88 từ N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_8F_5N_5$, 353,1; m/z tìm được, 354,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 52,0 Hz, 1H).

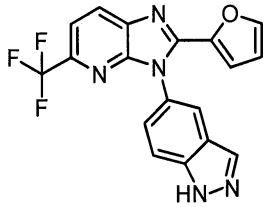
Ví dụ 91: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(2-thienyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{10}F_3N_5S$, 385,1; m/z tìm được, 386,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,64 (br s, 1H), 8,23 (d,

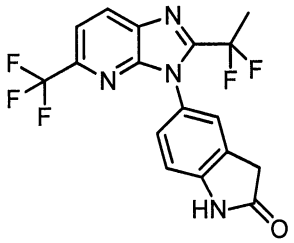
J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 3,8, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,0, 3,8 Hz, 1H).

Ví dụ 92: 2-(2-furyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



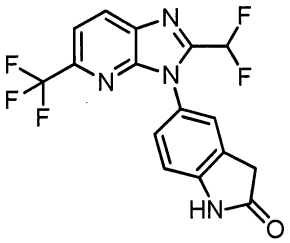
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{10}F_3N_5O$, 369,1; m/z tìm được, 370,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

Ví dụ 93: 5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



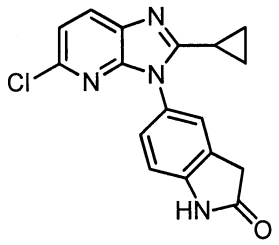
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_5N_4O$, 382,1; m/z tìm được, 383,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (br s, 1H), 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,13 (t, J = 19,4 Hz, 3H).

Ví dụ 94: 5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



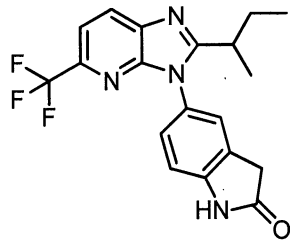
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_9F_5N_4O$, 368,1; m/z tìm được, 369,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (br s, 1H), 8,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H).

Ví dụ 95: 5-(5-clo-2-xyclopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}ClN_4O$, 324,1; m/z tìm được, 325,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,16 – 1,12 (m, 2H), 1,08 – 1,01 (m, 2H).

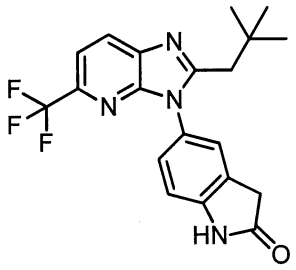
Ví dụ 96: (*triệtquang*)-5-[2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho

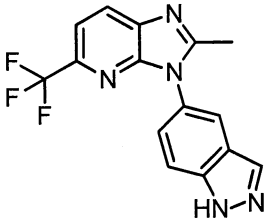
$C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 97: 5-[2-(2,2-đimetylpropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



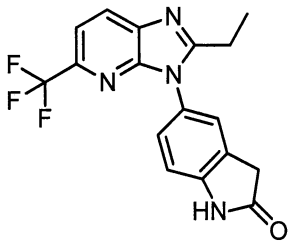
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}F_3N_4O$, 388,2; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 0,99 (s, 9H).

Ví dụ 98: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



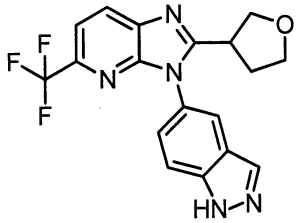
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z tìm được, 318,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,64 (br s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

Ví dụ 99: 5-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



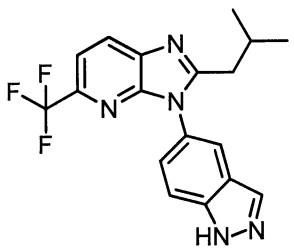
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_4O$, 346,1; m/z tìm được, 347,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,85 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 100: (*triệtquang*)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



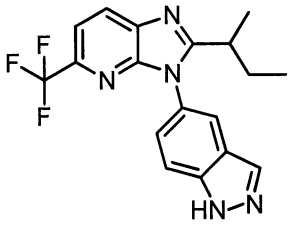
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_3N_5O$, 373,1; m/z tìm được, 374,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,49 (br s, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 3H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H).

Ví dụ 101: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



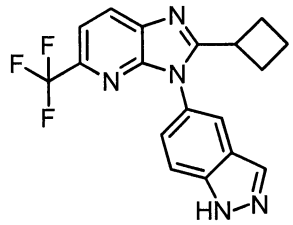
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,84 (br s, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 2,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Ví dụ 102: (*triệtquang*)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,79 (br s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,51 (dt, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 2,98 – 2,83 (m, 1H), 2,05 – 1,88 (m, 1H), 1,68 (ddd, J = 13,7, 7,5, 6,3 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

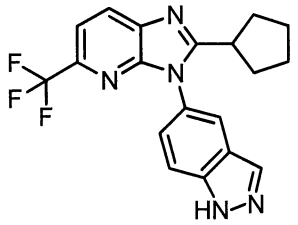
Ví dụ 103: 2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_3N_5$, 357,1; m/z tìm được, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,04 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18

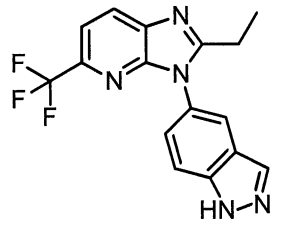
(dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 2H), 2,26 – 2,13 (m, 2H), 2,05 – 1,92 (m, 2H).

Ví dụ 104: 2-xyclopentyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



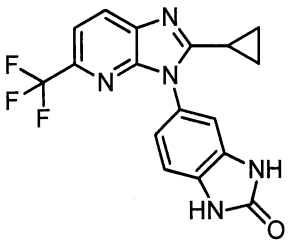
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}F_3N_5$, 371,1; m/z tìm được, 372,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,20 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 4H), 1,66 – 1,51 (m, 2H).

Ví dụ 105: 2-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



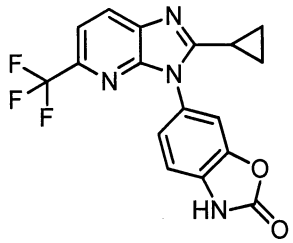
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 38 từ N^2-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 48). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; m/z tìm được, 332,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,00 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 2,84 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 106: 5-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on.



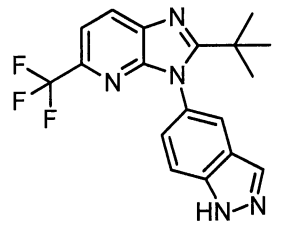
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_3N_5O$, 359,1; m/z tìm được, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,25 – 1,17 (m, 2H), 1,13 – 1,05 (m, 2H).

Ví dụ 107: 6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_3N_4O_2$, 360,1; m/z tìm được, 361,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 2H), 1,22 – 1,15 (m, 2H).

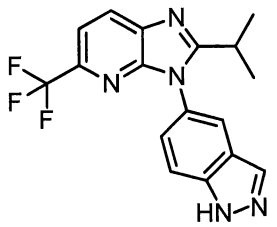
Ví dụ 108: 2-*tert*-butyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,00 (br s, 1H),

8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,71 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ví dụ 109: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Phương pháp A:

Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z tìm được, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,66 (br s, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

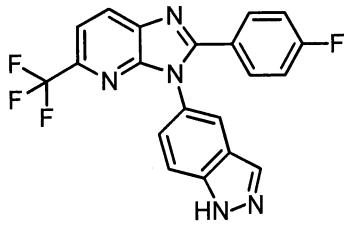
Phương pháp B:

Bước A: N^2-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin. Dung dịch 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (1,0 g, 4,4 mmol) và 1H-inđazol-5-amin (0,58 g, 4,4 mmol) trong DMF (22 mL) được gia nhiệt ở 110°C. Sau 3 giờ, natri đithionit (3,0 g, 17,7 mmol) được thêm vào hỗn hợp, và phản ứng được khuấy ở 110°C trong 5 giờ. Phản ứng được pha loãng với nước (200 mL) và được khuấy trong 20 phút. Chất kết tủa thu được được lọc và được rửa bằng H_2O. Chất rắn được làm khô ở 45°C để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn (0,78 g,60 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{10}F_3N_5$, 293,1; m/z tìm được, 294,0 $[M+H]^+$.

Bước B. 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Dung dịch N^2-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (0,20 g, 0,68 mmol) và $Cu(OAc)_2$ (0,06 g, 0,34 mmol) trong AcOH (15 mL) được bổ sung isobutyralđehyt (0,06 g, 0,82 mmol). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*, được pha loãng với NaOH 1N, và được tách chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô ($NaSO_4$), và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,15 g,64 %). MS (ESI):

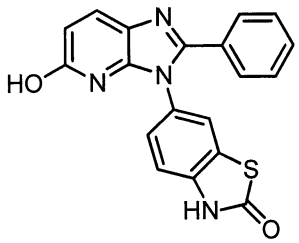
khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z tìm được, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H), 8,33 (dt, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 3,09 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 110: 2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



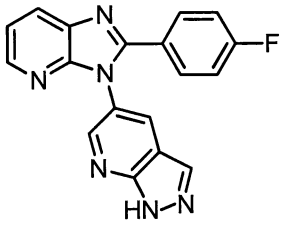
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}F_4N_5$, 397,1; m/z tìm được, 398,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,44 (br s, 1H), 8,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H).

Ví dụ 111: 6-(5-hyđroxy-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



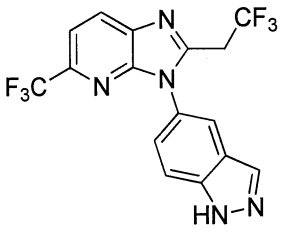
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}N_4O_2S$, 360,1; m/z tìm được, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Ví dụ 112: 2-(4-flophenyl)-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



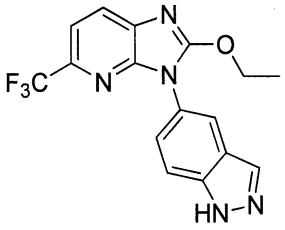
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{11}FN_6$, 330,1; m/z tìm được, 331,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,99 (br s, 1H), 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H).

Ví dụ 113: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



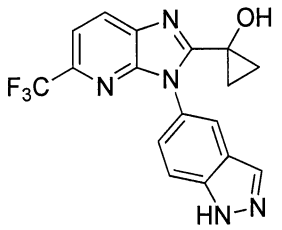
N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 47, 20 mg, 0,068 mmol) được hấp thụ trong axit triflometansulfonic (0,5 mL, 5,65 mmol). Axit 3,3,3-triflopropanoic (6,0 µL, 0,068 mmol) được bổ sung và được khuấy ở 120°C trong 72 giờ. Phản ứng được làm mát đến 0°C, được trung hòa với NaOH 4N, và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (HPLC pha đảo, 5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) tạo được hợp chất nêu đề mục này (9,5 mg, 36 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_9F_6N_5$, 385,1; m/z tìm được, 386,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 10,2 Hz, 2H).

Ví dụ 114: 2-etoxy-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Dung dịch N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 47, 70 mg, 0,239 mmol) trong axit axetic (0,2 mL) được bổ sung tetraetylorthocarbonat (1,0 mL, 4,77 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm mát và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (HPLC pha đảo, 5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) tạo được hợp chất nêu đề mục này (15 mg, 18 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_3N_5O$, 347,1; m/z tìm được, 348,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 4,70 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 115: 1-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]xyclopropanol.

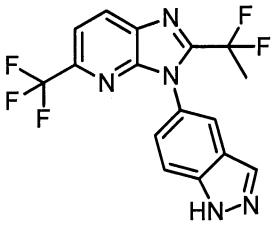


Bước A: *N*-(2-((1*H*-inđazol-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-hyđroxyxyclopropancarboxamit. N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 47, 70 mg, 0,239 mmol) được hòa tan trong DMF (0,6 mL) trong lọ khô. Natri hyđrua (60 % trong dầu khoáng, 9,5 mg, 0,24 mmol) được bổ sung sau đó thêm từng giọt etyl 1-hyđroxyxyclopropancarboxylat (28,8 µL, 0,24 mmol). Phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước, 254 nm) để tạo hợp chất nêu đề mục này (19 mg, 21 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5O_2$ 377,3, m/z tìm được 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,96

(s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,38 – 1,32 (m, 2H), 1,15 – 1,09 (m, 2H).

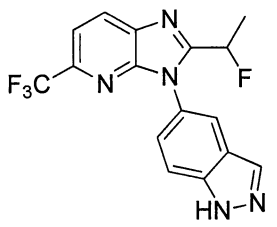
Bước B: 1-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]xyclopropanol.*N*-(2-((1*H*-inđazol-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-hyđroxyxyclopropancarboxamit (21 mg, 0,056 mmol) được gia nhiệt trong AcOH (0,56 mL) ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc, được trung hòa với NaOH 4N, và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (3,3 mg, 17 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_3N_5O$, 359,1; m/z tìm được, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 1,41 – 1,35 (m, 2H), 1,12 – 1,05 (m, 2H).

Ví dụ 116: 2-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Bước C của Ví dụ 88, từ N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}F_5N_5$, 367,1; m/z tìm được, 368,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 2,22 – 2,05 (m, 3H).

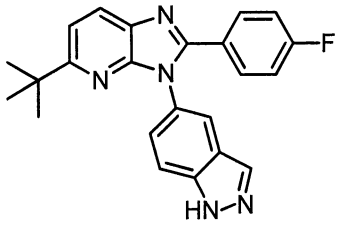
Ví dụ 117: (R/S)-2-(1-floetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Bước A: *N*-(2-((1*H*-inđazol-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-2-flopropanamit. N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 47, 25 mg, 0,085 mmol) và HATU (32 mg, 0,085 mmol) được hòa tan trong DMF (0,26 mL) trong bình khô trong môi trường nitơ. Axit 2-flopropanoic (6,6 µL, 0,085 mmol) được bổ sung sau đó là TEA (24 µL, 0,171 mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Chất thô được cho tham gia phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}F_4N_5O$ 367,3, m/z tìm được 368,0 $[M+H]^+$.

Bước B: (R/S)-2-(1-floetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin. *N*-(2-((1*H*-inđazol-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-2-flopropanamit (25 mg, 0,068 mmol) được hấp thụ trong AcOH (0,68 mL) và được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc, được trung hòa với NaOH 4N, và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (13 mg, 55 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_4N_5$, 349,1; m/z tìm được, 350,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 5,89 – 5,74 (m, 1H), 1,81 (dd, J = 23,9, 6,5 Hz, 3H).

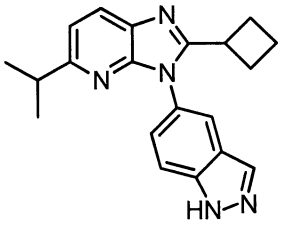
Ví dụ 118: 5-*tert*-butyl-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1 từ 6-(*tert*-butyl)-2-clo-3-nitropyriđin (Chất trung gian 2). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}FN_5$, 385,2; m/z tìm được, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, J =

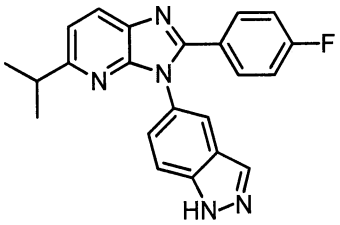
8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,20 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H).

Ví dụ 119: 2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



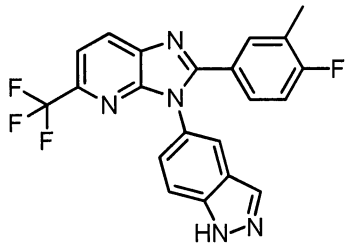
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_5$, 331,2; m/z tìm được, 332,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H), 2,23 – 2,12 (m, 2H), 2,07 – 1,88 (m, 2H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ví dụ 120: 2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



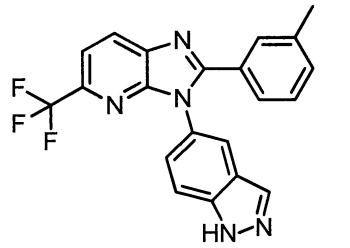
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1 từ 2-clo-6-isopropyl-3-nitropyriđin (Chất trung gian 3). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}FN_5$, 371,2; m/z tìm được, 372,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 – 7,86 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 121: 2-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



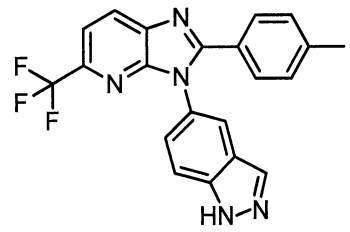
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}F_4N_5$, 411,1; m/z tìm được, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 2,18 (d, J = 1,9 Hz, 3H).

Ví dụ 122: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(m-tolyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}F_3N_5$, 393,1; m/z tìm được, 394,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 3H), 2,24 (s, 3H).

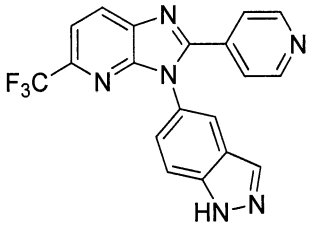
Ví dụ 123: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(p-tolyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}F_3N_5$, 393,1; m/z tìm được, 394,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H),

8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

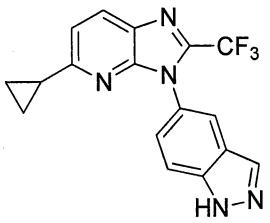
Ví dụ 124: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Bước A: *N*-(2-((1*H*-inđazol-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit. Dung dịch isonicotinoyl clorua (35 mg, 0,247 mmol) trong DMF (1,0 mL) được bổ sung N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 47, 69 mg, 0,235 mmol) và DIEA (0,16 mL, 1,18 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Chất thô được cho tham gia phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{13}F_3N_6O$ 398,4, m/z tìm được 399,0 $[M+H]^+$.

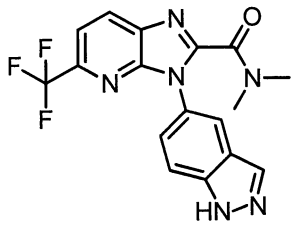
Bước B: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin. *N*-(2-((1*H*-inđazol-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit (45 mg, 0,113 mmol) được hấp thụ trong AcOH (3,0 mL) và được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc, được trung hòa với NaOH 4N, và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (6,5 mg, 15 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}F_3N_6$, 380,1;m/z tìm được, 381,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 – 7,72 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H).

Ví dụ 125: 5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



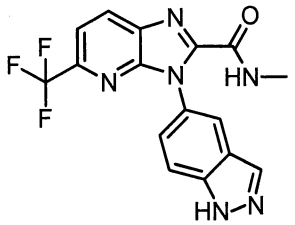
Dung dịch 6-xyclopropyl-N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 52, 58 mg, 0,22 mmol) trong TFA (0,17 mL, 2,2 mmol) được khuấy ở 70°C trong 7 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước và độ pH được trung hòa với NaOH 4N. Lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3) và hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (10 mg, 13 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_3N_5$, 343,1; m/z tìm được, 344,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 2H), 0,89 – 0,84 (m, 2H).

Ví dụ 126: 3-(1H-inđazol-5-yl)-*N*,*N*-đimetyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit.



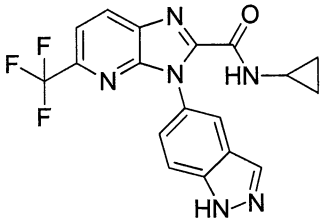
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 128. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_6O$, 374,1; m/z tìm được, 375,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Ví dụ 127: 3-(1H-inđazol-5-yl)-N-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit.



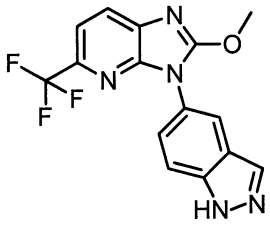
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 128. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_6O$, 360,1; m/z tìm được, 361,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 2,88 (s, 3H).

Ví dụ 128: N-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit.



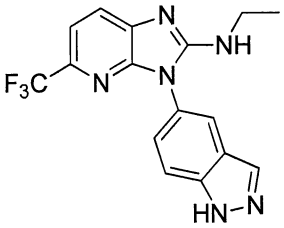
Dung dịch 3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triclometyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (Ví dụ 81, sản phẩm từ Bước A, 50,0 mg, 0,119 mmol) trong DMF (0,743 mL) được bổ sung hyđroxybenzotriazol (19,3 mg, 0,143 mmol) và TEA theo từng giọt (49,6 µL, 0,357 mmol). Dung dịch này được gia nhiệt đến 60°C trong 45 phút. Xyclopropylamin (25,0 µL, 0,357 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Dung dịch được làm mát, được pha loãng với nước, và được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Hỗn hợp lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (8,40 mg, 18 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_3N_6O$, 386,1; m/z tìm được, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 0,82 – 0,74 (m, 2H), 0,66 – 0,60 (m, 2H).

Ví dụ 129: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



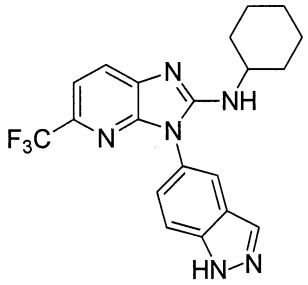
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 114. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_5O$, 333,1; m/z tìm được, 334,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H).

Ví dụ 130: *N*-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-amin.



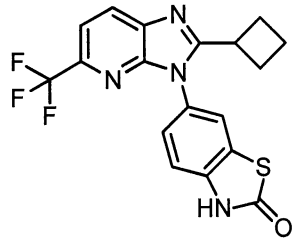
N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 47, 30 mg, 0,102 mmol) trong THF (1,0 mL) được đặt trong bình khô trong môi trường nitơ. Etyl isothioxyanat (9,0 µL, 0,102 mmol) được bổ sung sau đó là đixyclohexyl carbođiimit (42 mg, 0,205 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 65°C trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (1,9 mg, 5 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}F_3N_6$, 346,1; m/z tìm được, 347,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 3,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 131: *N*-xyclohexyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-amin.



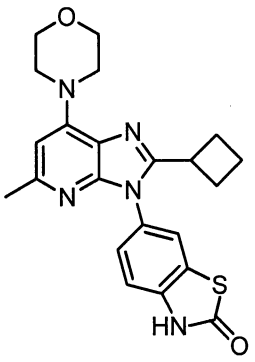
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 130. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}F_3N_6$, 400,2; m/z tìm được, 401,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 8,8, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 2H), 1,37 – 1,25 (m, 2H), 1,24 – 1,11 (m, 1H).

Ví dụ 132: 6-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



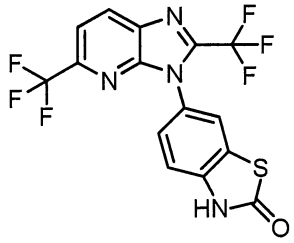
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_3N_4OS$, 390,1; m/z tìm được, 391,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H).

Ví dụ 133: 6-(2-xyclobutyl-5-metyl-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 62. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}N_5O_2S$, 421,2; m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,0 (s, 4H), 3,49 – 3,32 (m, 1H), 2,61 – 2,44 (m, 4H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 1,93 (dt, J = 18,0, 9,5 Hz, 2H), 1,66 – 1,42 (m, 4H).

Ví dụ 134: 6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Phương pháp A:

Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88.

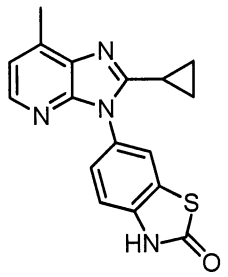
Phương pháp B:

Bước A: 6-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (2,0 g, 8,8 mmol) và 6-aminobenzo[d]thiazol-2(3H)-on (1,5 g, 8,8 mmol) trong DMF (40 mL) được gia nhiệt ở 110°C. Sau 3 giờ, natri đithionit (6,1 g, 35,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 110°C trong 5 giờ. Phản ứng được pha loãng với nước (320 mL) và được khuấy trong 20 phút sau đó chất kết tủa được tạo thành. Phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng H_2O và được làm khô trong lò sấy ở 45°C để tạo hợp chất mong muốn dưới

dạng chất rắn (2,6 g,90 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9F_3N_4OS$, 326,05 m/z tìm được, 327,0 $[M+H]^+$.

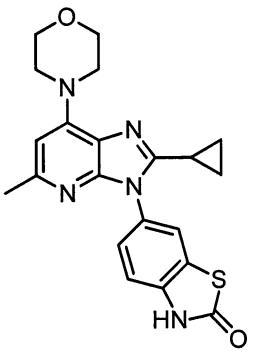
Bước B: 6-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch 6-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (2,5 g, 7,7 mmol) trong TFA (40 mL) được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*, được pha loãng vớiNaHCO$_3$ bão hòa (200 mL) và được tách chiết với EtOAc (150 mL x 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,7 g,55 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_6F_6N_4OS$, 404,0; m/z tìm được, 404,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d,J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Ví dụ 135: 6-(2-xyclopropyl-7-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



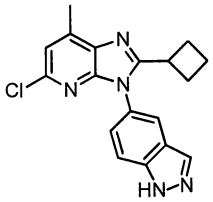
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}N_4OS$, 322,1; m/z tìm được, 323,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,01 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,36 – 1,31 (m, 2H), 1,09 – 1,02 (m, 2H).

Ví dụ 136: 6-(2-xyclopropyl-5-metyl-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



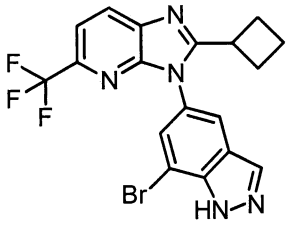
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 62. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{21}N_5O_2S$, 407,1; m/z tìm được, 408,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,77 (s, 8H), 2,31 (s, 3H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,06 – 0,99 (m, 2H), 0,97 – 0,88 (m, 2H).

Ví dụ 137: 5-clo-2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



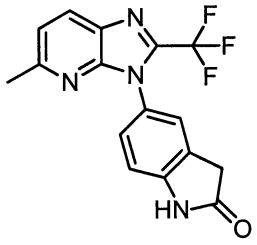
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}ClN_5$, 337,1; m/z tìm được, 338,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,14 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 2,74 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,66 – 2,53 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,99 – 1,87 (m, 2H).

Ví dụ 138: 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



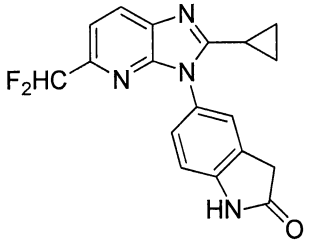
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}BrF_3N_5$, 435,0; m/z tìm được, 436,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 2H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H).

Ví dụ 139: 5-[5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z tìm được, 333,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Ví dụ 140: 5-[2-xyclopropyl-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.

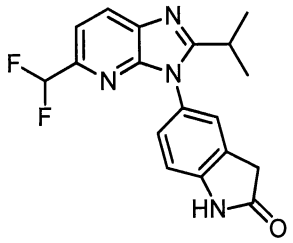


Bước A: 5-((6-(điflometyl)-3-nitropyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Hỗn hợp 2-clo-6-(điflometyl)-3-nitropyriđin (Chất trung gian 48, sản phẩm từ Bước E, 1,8 mL, 1,0 M trong benzen, 1,8 mmol), 5-aminoinđolin-2-on (330 mg, 2,16 mmol), và DIEA (0,62 mL, 3,6 mmol) trong EtOH (10 mL) được hồi lưu ở 90°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm mát và tạo kết tủa. Hỗn hợp được lọc và chất kết tủa được rửa bằng EtOH lạnh. Chất rắn được làm khô trong áp suất chân không cao để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (510 mg, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{10}F_2N_4O_3$, 320,1; m/z tìm được, 321,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-((3-amino-6-(điflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Hỗn hợp 5-((6-(điflometyl)-3-nitropyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (510 mg, 1,6 mmol), Pd/C 10 % (54 mg) trong EtOH (13 mL) và THF (13 mL) trong bình 100 mL được đặt trong bình cầu khí H_2 và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite® và dung dịch thu được được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu xám (464 mg, 100 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{12}F_2N_4O$, 290,1 m/z tìm được, 291,0 $[M+H]^+$.

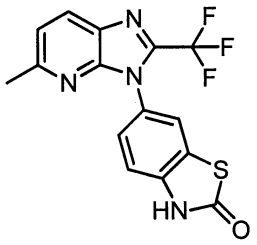
Bước C. 5-(2-xyclopropyl-5-(điflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on. Dung dịch 5-((3-amino-6-(điflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (0,10 g, 0,34 mmol) và $Cu(OAc)_2$ (0,03 g, 0,17 mmol) trong AcOH (5,8 mL) được bổ sung xyclopropancarboxalđehyt (39 µL, 0,52 mmol). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ, sau đó được bazơ hóa bằng NaOH 15 % (6 mL). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (45 mL) và được tách chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (88 mg, 75 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_2N_4O$, 340,1; m/z tìm được, 341,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,13 (dd, J = 8,2, 2,8 Hz, 2H).

Ví dụ 141: 5-[5-(điflometyl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



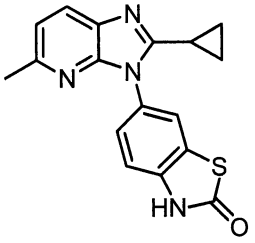
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 140. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_2N_4O$, 342,1; m/z tìm được, 343,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 142: 6-[5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



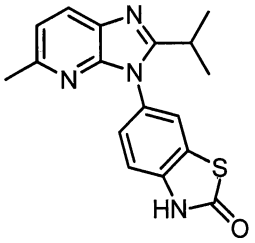
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9F_3N_4OS$, 350,0; m/z tìm được, 351,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,41 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

Ví dụ 143: 6-(2-xyclopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



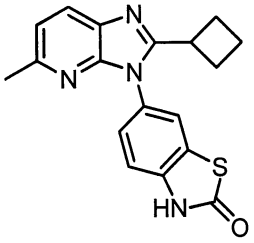
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}N_4OS$, 322,1; m/z tìm được, 323,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,89 – 1,78 (m, 1H), 1,15 – 1,08 (m, 2H), 1,05 – 0,97 (m, 2H).

Ví dụ 144: 6-(2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



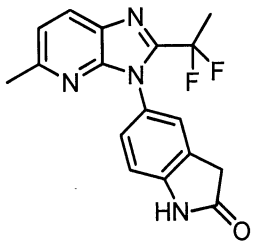
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{16}N_4OS$, 324,1; m/z tìm được, 325,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 145: 6-(2-xyclobutyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



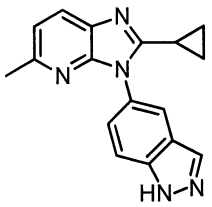
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}N_4OS$, 336,1; m/z tìm được, 337,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 1H).

Ví dụ 146: 5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



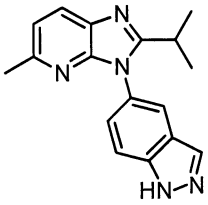
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_2N_4O$, 328,1; m/z tìm được, 329,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,19 (t, J = 18,9 Hz, 3H).

Ví dụ 147: 2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



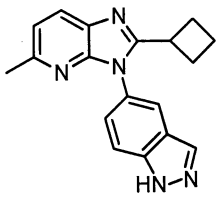
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}N_5$, 289,1; m/z tìm được, 290,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,06 (s, 1H), 7,97 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,83 – 2,53 (m, 3H), 1,80 (s, 1H), 1,48 – 1,21 (m, 2H), 1,12 – 0,89 (m, 2H).

Ví dụ 148: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



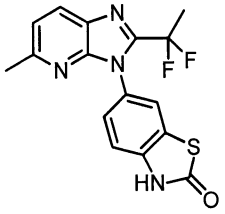
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{17}N_5$, 291,1; m/z tìm được, 292,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,75 (s, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 149: 2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



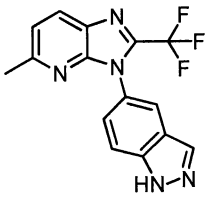
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{17}N_5$, 303,1; m/z tìm được, 304,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,29 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,66 – 2,52 (m, 2H), 2,15 (dddd, J = 11,9, 9,5, 6,5, 4,2 Hz, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 2H).

Ví dụ 150: 6-[2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_2N_4OS$, 346,1; m/z tìm được, 347,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,28 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,20 (t, J = 18,9 Hz, 3H).

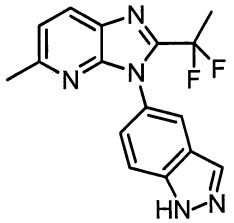
Ví dụ 151: 3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z tìm được, 318,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 (s, 1H), 8,17 (d, J =

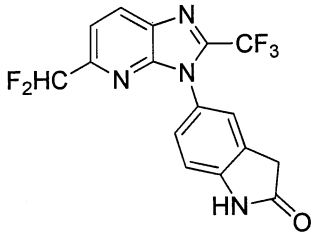
8,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 2,67 (s, 3H).

Ví dụ 152: 2-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



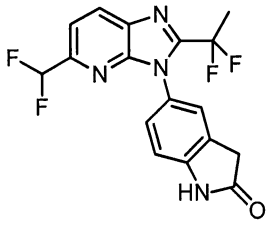
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}F_2N_5$, 313,1; m/z tìm được, 314,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,17 (t, J = 18,8 Hz, 3H).

Ví dụ 153: 5-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



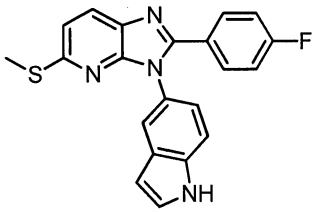
Dung dịch 5-((3-amino-6-(điflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (Chất trung gian 48, sản phẩm từ Bước G, 0,10 g, 0,34 mmol) trong TFA (0,40 mL, 5,2 mmol) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*, được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (5 mL), và được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (19 mg, 15 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_9F_5N_4O$, 368,1; m/z tìm được, 369,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H).

Ví dụ 154: 5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



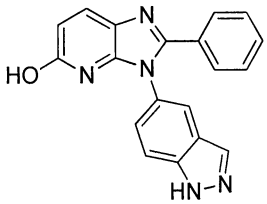
Ví dụ 154 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 153. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_4N_4O$, 364,1; m/z tìm được, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,21 (t, J = 19,0 Hz, 3H).

Ví dụ 155: 2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)-5-metylsulfanyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Ví dụ 155 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}FN_4S$, 374,1; m/z tìm được, 375,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,41 (s, 3H) 6,51 (t, J = 2,1 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H) 7,14 - 7,21 (m, 2H) 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,49 (t, J = 2,8 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,55 - 7,60 (m, 2H) 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 11,42 (br s, 1H).

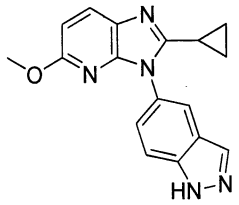
Ví dụ 156: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-ol.



Dung dịch 6-clo-5-nitropyriđin-2(1H)-on (Chất trung gian 4, 150 mg, 0,86 mmol) và 1H-inđazol-5-amin (115 mg, 0,86 mmol) trong DMF (2,5 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Benzalđehyt (90 mg, 0,86 mmol) được thêm vào hỗn hợp và phản ứng được khuấy trong 30 phút sau đó thêm natri đithionit (150 mg, 0,86 mmol). Sau 12 giờ ở 100°C phản ứng được làm mát, được pha loãng với EtOAc (100 mL), và được rửa bằng H_2O

(50 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (25 mg, 10 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{13}N_5O$, 327,1; m/z tìm được, 328,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Ví dụ 157: 2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Bước A: 2-xyclopropyl-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5(4H)-on. Dung dịch 5-amino-6-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)amino)pyriđin-2(1H)-on (

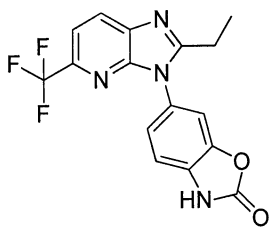
Chất trung gian 49, 350 mg, 0,94 mmol) trong DMF (12,0 mL) được bổ sung xyclopropancarbalđehyt (0,24 mL, 1,8 mmol) và natri đithionit (538 mg, 2,83 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 85°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát, được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng H_2O. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Cặn thu được được nghiền thành bột trong DCM để tạo hợp chất nêu đề mục này (225 mg, 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{27}N_5O_2Si$, 421,6; m/z tìm được, 422,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,40 – 8,29 (m, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 8,06 – 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,71 – 3,58 (m, 2H), 1,83 (ddd, J = 13,0, 6,8, 3,3 Hz, 1H), 1,14 (ddd, J = 6,2, 3,8, 2,1 Hz, 2H), 0,99 (ddd, J = 8,3, 6,3, 3,4 Hz, 2H), 0,96 – 0,86 (m, 2H), 0,06 – 0,01 (s, 9H).

Bước B: 2-xyclopropyl-5-metoxy-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Dung dịch 2-xyclopropyl-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5(4H)-on (215 mg, 0,51 mmol) trong DMF (6,0 mL) được bổ sung lithi hyđrua (10,6 mg, 1,53 mmol) từng phần ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Metyl iođua (0,07 mL, 1,12 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong

10 phút nữa, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa và được pha loãng với EtOAc và nước. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, Hex/EtOAc) tạo được hợp chất nêu đề mục này (72 mg, 32 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{29}N_5O_2Si$, 435,6 m/z tìm được, 436,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,07 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 1,94 (tt, J = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 1,24 – 1,15 (m, 2H), 1,06 (m, J = 8,2, 6,6, 3,7 Hz, 2H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), 0,03 – -0,04 (m, 9H).

Bước C: 2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Dung dịch 2-xyclopropyl-5-metoxy-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (70 mg, 0,16 mmol) trong DCM (1,0 mL) được bổ sung TFA (1,0 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Dung môi được cô đặc *trong chân không* để tạo chất trung gian (5-(2-xyclopropyl-5-metoxy-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-1-yl)metanol, chất này còn được hòa tan thêm trong NH_3 2M trong metanol. Sau khi khuấy hỗn hợp trong 30 phút nữa, dung môi được cô đặc *trong chân không* và cặn thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo, sử dụng cột XBridge ^{18}C (5 µm, 100 x 4,6 mm), pha động 10-100 % ACN trong NH_4OH 20 mM, để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (24 mg, 48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}N_5O$, 305,1; m/z tìm được, 306,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,01 – 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 1,13 – 1,07 (m, 2H), 1,00 – 0,92 (m, 2H).

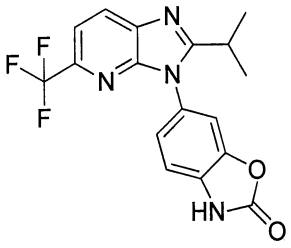
Ví dụ 158: 6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



Bước A: *N*-(2-((2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-6-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)tetrahyđro-2H-pyran-4-carboxamit. Dung dịch 6-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (Chất trung gian 58, 50 mg, 0,16 mmol) và Et_3N (0,045 mmol, 0,32 mmol) trong DCM ở 0°C được xử lý bằng tetrahyđro-2H-pyran-4-carbonyl clorua (26 mg, 0,18 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước, và lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$). Tinh chế (FCC, SiO_2, với građien 0 đến 45 % etyl axetat / hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (32 mg, 46 %).

Bước B: 6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on. Dung dịch N-(2-((2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-6-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)tetrahyđro-2H-pyran-4-carboxamit (321 mg, 0,76 mmol) trong axit proprionic (1 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HCl (0,0046 mL, 0,15 mmol) và phản ứng được gia nhiệt thêm ở 100°C trong 1 giờ. Phản ứng bị dập tắt bằng $NaHCO_3$ và được tách chiết với DCM. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và các dung môi được cho bay hơi *trong chân không*. Tinh chế (sắc ký pha đảo, 75 % [25 mM NH_4HCO_3] - 25 % [ACN: MeOH 1:1] đến 38 % [25 mM NH_4HCO_3] - 62 % [ACN: MeOH 1:1]) tạo được hợp chất nêu đề mục này thay vì pyran mong muốn (3,26 mg, 1,2 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4O_2$, 348,1; m/z tìm được, 349,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,99 (br s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 – 7,17 (m, 2H), 2,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

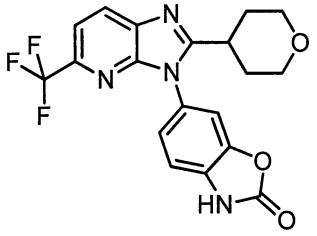
Ví dụ 159: 6-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



Dung dịch 6-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (Chất trung gian 58, 100 mg, 0,32 mmol), và isobutyryl clorua (0,037 mL, 0,35 mmol) trong toluen (4 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Phản ứng được xử lý bằng HCl (15 µL), và được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ, sau đó thêm axit *p*-toluensulfonic (12 mg,

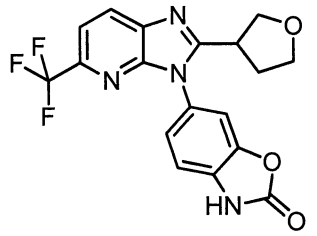
0,064 mmol) và được gia nhiệt thêm 2 giờ ở 120°C. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được rửa bằng nước. Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, với gradien 0 đến 45 % etyl axetat / hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (30 mg, 25 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_4O_2$, 362,1; m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 12,00 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,14 – 2,99 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 160: 6-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 159. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$, 404,1; m/z tìm được, 405,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 12,01 (br s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,63 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 2,82 (m, 1H), 2,03 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,61 (m, 2H).

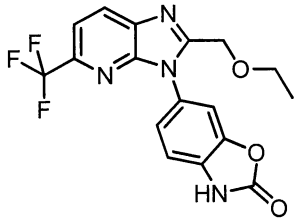
Ví dụ 161: (R/S)-6-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 159. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_3N_4O_3$, 390,1; m/z tìm được, 391,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 12,01 (br s, 1H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38

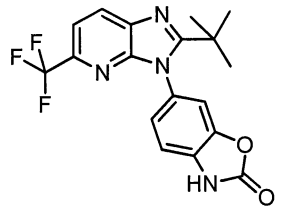
(d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,80 – 3,66 (m, 1H), 3,65 – 3,50 (m, 1H), 2,40 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,01 (m, 1H).

Ví dụ 162: 6-[2-(etoxymetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



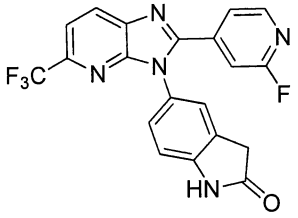
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 159. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_4O_3$, 378,1; m/z tìm được, 379,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 12,00 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 163: 6-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



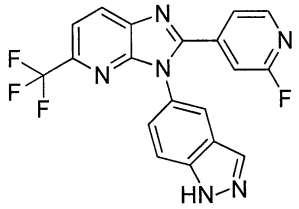
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 159. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2$, 376,1; m/z tìm được, 377,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H).

Ví dụ 164: 5-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



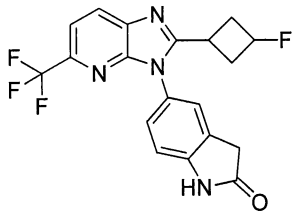
Hỗn hợp 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (Chất trung gian 46, 308 mg, 1 mmol), 2-floisonicotinalđehyt (150 mg, 1,2 mmol), và đồng (II) axetat (90,7 mg, 0,5 mmol) trong 5 mL AcOH được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ trong lọ đậy nắp không chặt. Nắp lọ được lấy ra và phản ứng được khuấy lộ thiên trong 15 giờ. Hỗn hợp thô được lọc và được tinh chế (HPLC bán điều chế với TFA (0,05 %) đệm nước và ACN). Sản phẩm tinh chế được tái hòa tan trong EtOAc (20 mL), được rửa bằng $NaHCO_3$ (bão hòa, 2x20 mL), sau đó là nước (20 mL). Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (40 mg, 10 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}F_4N_5O$, 413,1; m/z tìm được, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, J = 23,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H).

Ví dụ 165: 2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,21 – 8,17 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H).

Ví dụ 166: 5-[2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.

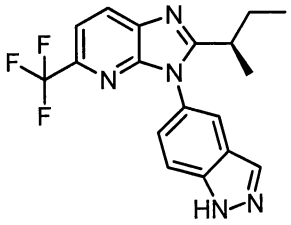


Bước A: 3-floxyclobutancarbonyl clorua. Dung dịch axit 3-floxyclobutancarboxylic (118 mg, 1 mmol) trong DMF (5 µL) và DCM (1 mL) được bổ sung oxalyl điclorua (127 mg, 1 mmol) theo từng giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch 3-floxyclobutancarbonyl clorua thô được sử dụng trực tiếp không cần phải tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước B: 3-flo-N-(2-((2-oxoinđolin-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)xyclobutancarboxamit. Dung dịch được làm mát (0°C) 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (Chất trung gian 46, 285 mg, 0,92 mmol) trong THF (4 mL) và Et_3N (0,51 mL, 3,7 mmol) được bổ sung theo từng giọt vào 3-floxyclobutancarbonyl clorua. Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung môi được lấy ra trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, hexan/EtOAc) tạo được hợp chất nêu đề mục này (105 mg, 28 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 – 5,11 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 2,75 – 2,61 (m, 2H), 2,62 – 2,44 (m, 2H).

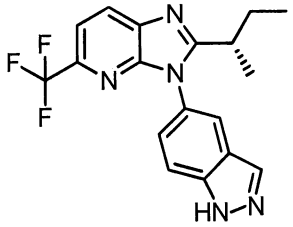
Bước C: 5-[2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on. Dung dịch 3-flo-N-(2-((2-oxoinđolin-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)xyclobutancarboxamit (80 mg, 0,19 mmol) trong axit axetic (8 mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (20 mL) và được rửa bằng $NaHCO_3$ (bão hòa, 3x20 mL). Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, hexan/EtOAc, 5 % đến 35 %) tạo được hợp chất nêu đề mục này (35 mg, 46 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,10 – 4,85 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,10 – 2,99 (m, 1H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 2H).

Ví dụ 167: (R)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



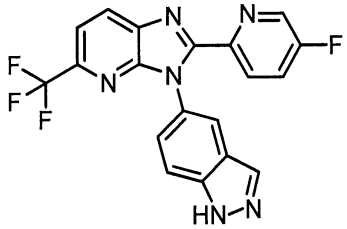
Chất đồng phân đối ảnh được phân giải của Ví dụ 102. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 – 8,19 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,87 – 0,79 (m, 3H).

Ví dụ 168: (S)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Chất đồng phân đối ảnh được phân giải của Ví dụ 102. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 – 8,20 (m, 2H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 – 0,79 (m, 3H).

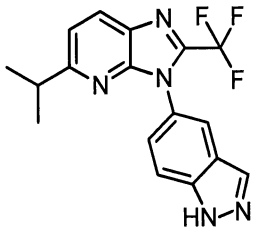
Ví dụ 169: 2-(5-flo-2-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{10}F_4N_6$, 398,1;m/z tìm được, 399,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87

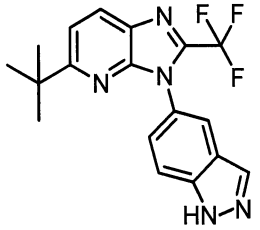
– 7,81 (m, 2H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H).

Ví dụ 170: 3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



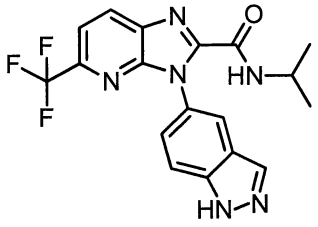
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 125. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z tìm được, 346,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 – 8,17 (m, 2H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

Ví dụ 171: 5-*tert*-butyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



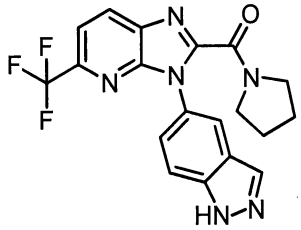
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 125. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

Ví dụ 172: 3-(1H-inđazol-5-yl)-N-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit.



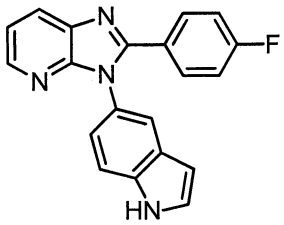
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 128. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_6O$, 388,1; m/z tìm được, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Ví dụ 173: [3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]-pyroliđin-1-yl-metanon.



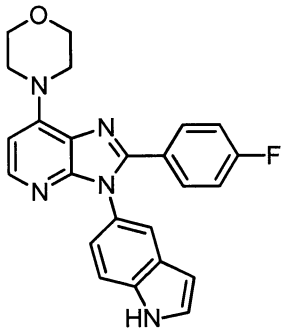
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 128. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_6O$, 400,1; m/z tìm được, 401,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 – 8,40 (m, 1H), 8,19 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,99 – 7,96 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 3,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,52 – 3,46 (m, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 4H).

Ví dụ 174: 2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



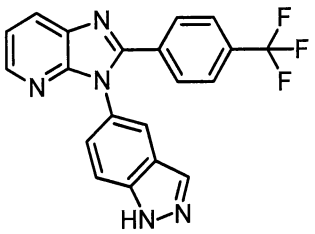
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 33. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}FN_4$, 328,1; m/z tìm được, 329,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8,51 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 3H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 6,62 – 6,57 (m, 1H).

Ví dụ 175: 4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin.



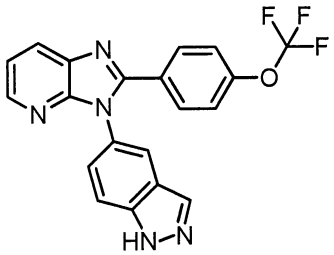
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 62. MS (ESI): khối lượng được tính cho C24H20FN5O, 413,2; m/z tìm được, 414,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 176: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_3N_5$, 379,1; m/z tìm được, 380,1$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,43 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 3H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H).

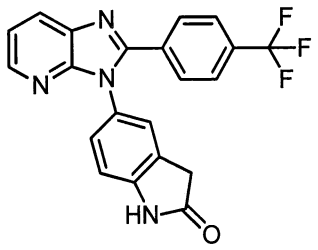
Ví dụ 177: 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-[4-(triflometoxy)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_3N_5O$, 395,1; m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,68 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,82

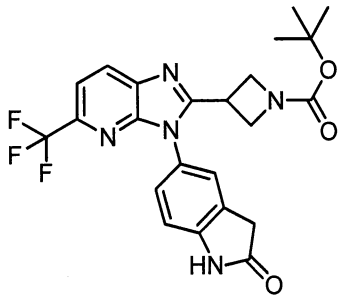
(dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 2H).

Ví dụ 178: 5-[2-[4-(triflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



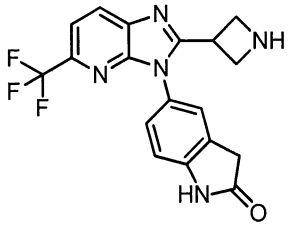
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 33. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}F_3N_4O$, 394,1; m/z tìm được, 395,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H).

Ví dụ 179: *tert*-butyl 3-[3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]azetiđin-1-carboxylat.



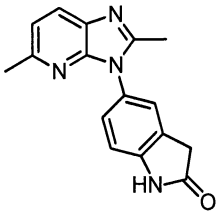
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$, 473,2; m/z tìm được, 474,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 – 7,35 (m, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 180: 5-[2-(azetiđin-3-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



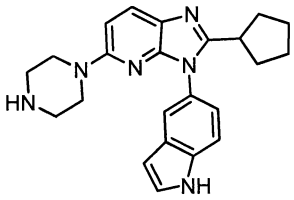
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_3N_5O$, 373,1; m/z tìm được, 374,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,89 – 10,62 (m, 1H), 8,92 (d, J = 50,0 Hz, 1H), 8,52 – 8,31 (m, 1H), 7,91 – 7,61 (m, 1H), 7,49 – 7,24 (m, 1H), 7,05 (dt, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 86,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 3H).

Ví dụ 181: 5-(2,5-đimetylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{14}N_4O$, 278,1; m/z tìm được, 279,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

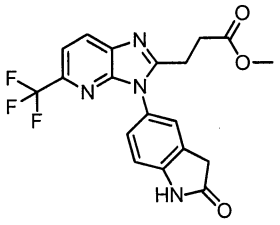
Ví dụ 182: 2-xyclopentyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-piperazin-1-yl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 38. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 - 1,51 (m, 2H) 1,65 - 1,80 (m, 4H) 1,82 - 1,91 (m, 2H) 2,21 (br s, 1H) 2,66 - 2,72 (m, 4H) 3,08 (quin, J = 8,1 Hz, 1H) 3,19 - 3,24 (m, 4H) 6,53 (ddd, J = 3,0, 2,0, 0,9 Hz, 1H) 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 7,06

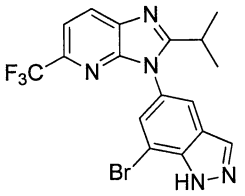
(dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H) 7,49 (t, J = 2,7 Hz, 1H) 7,53 - 7,56 (m, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 11,39 (br s, 1H).

Ví dụ 183: Metyl 3-[3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]propanoat.



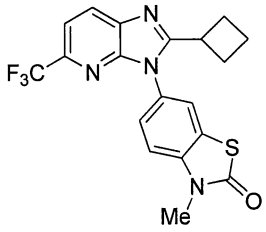
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 73 Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$, 404,1; m/z tìm được, 405,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H).

Ví dụ 184: 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



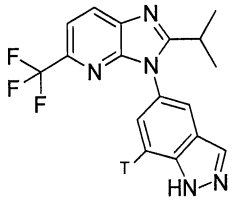
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}BrF_3N_5$, 423,0; m/z tìm được, 424,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,92 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 185: 6-(2-xyclobutyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on.



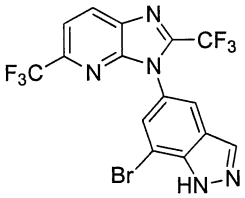
Dung dịch 6-(2-xyclobutyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (Ví dụ 132, 0,03 g, 0,077 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung NaH (0,003 g, 0,077 mmol). Phản ứng được khuấy trong 30 phút sau đó bổ sung MeI (0,005 mL, 0,077 mmol) vào hỗn hợp. Sau 1 giờ, phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa với nước (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,02 g,74 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4OS$, 404,1; m/z tìm được, 405,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20-8,14 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H).

Ví dụ 186: 3-(7-^{3}H-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



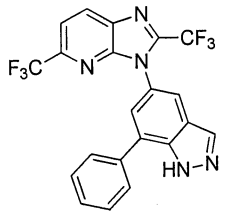
Dung dịch 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 184, 5 mg) trong etanol (1 mL), được bổ sung Pd/C (10 %, 2,5 mg), và khí ^{3}H (101 kPa (760 mmHg)). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Sản phẩm thô được lọc và triti không bền được loại bỏ bằng máy cô quay chân không. Bước này được lặp lại thêm 2 lần. Chất thô được tinh chế (cột HPLC-^{18}C, građien pha động A: 0,1 % TFA, B: 100 % CH_3CN, A đến 100 % B trong 60 phút, U.V. 280 nm, lưu lượng 6 mL/phút) để tạo hợp chất nêu đề mục này.

Ví dụ 187: 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



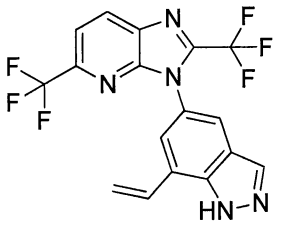
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 7-bromo-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_6BrF_6N_5$, 449,0; m/z tìm được, 449,8 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,98 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

Ví dụ 188: 3-(7-phenyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



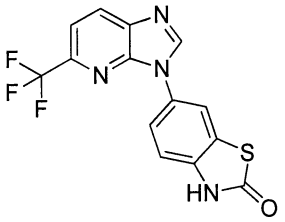
Dung dịch 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 187, 0,04 g, 0,09 mmol), axit phenyl boronic (0,01 g, 0,09 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (0,03 g, 0,004 mmol), và K_3PO_4 (0,06 g, 0,27 mmol) trong 1,4 đioxan (2 mL) và H_2O (1 mL) được chiếu xạ trong 30 phút ở 100°C. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,02 g,50 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{11}F_6N_5$, 447,1; m/z tìm được, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,93 – 10,77 (s, 1H), 8,52 – 8,34 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,29 – 8,16 (s, 1H), 7,94 – 7,78 (m, 2H), 7,78 – 7,64 (s, 2H), 7,61 – 7,37 (m, 4H).

Ví dụ 189: 2,5-bis(triflometyl)-3-(7-vinyl-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin..



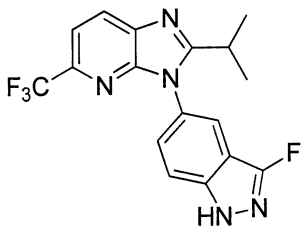
Dung dịch 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 187, 0,025 g, 0,056), tributylvinyltin (0,2 g, 0,06 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (0,006 g, 0,006 mmol) trong toluen (2 mL) được chiếu xạ trong thiết bị vi sóng trong 45 phút ở 140°C. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc:Hex) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,005 g,23 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_9F_6N_5$, 397,1; m/z tìm được, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ10,95 – 10,65 (s, 1H), 8,55 – 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 – 8,09 (s, 1H), 7,90 – 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,03 – 6,89 (m, 1H), 6,02 – 5,81 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,52 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,22 – 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 6H).

Ví dụ 190: 6-(5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on.



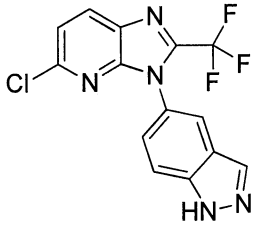
Dung dịch 6-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (Ví dụ 134, Phương pháp B, sản phẩm từ Bước A, 0,10 g, 0,31 mmol) trong trietyl orthoformat (15 mL, 3,1 mmol) được gia nhiệt ở 145°C trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, ete dầu mỏ/EtOAc, 1:1 đến 0:1) tạo được hợp chất nêu đề mục này (0,06 g,62 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7F_3N_4OS$, 336,0; m/z tìm được, 337,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08-8,98 (s, 1H), 8,52-8,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10-8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93-7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80-7,66 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Ví dụ 191: 3-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



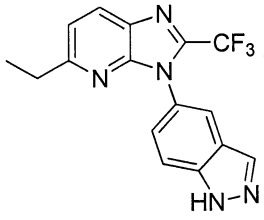
Dung dịch N^2-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 53, 85 mg, 0,273 mmol) trong AcOH (1,1 mL) được bổ sung đồng (II) axetat (24,8 mg, 0,137 mmol) và isobutyralđehyt (37,4 µL, 0,410 mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được dập tắt đến khi đạt độ pH = 7 với NaOH 4N và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-100 % EtOAc trong hexan) sau đó tái kết tinh trong EtOH tạo được hợp chất nêu đề mục này (22 mg, 22 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_4N_5$, 363,1; m/z tìm được, 364,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 192: 5-clo-3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 125. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7ClF_3N_5$, 337,0; m/z tìm được, 338,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H).

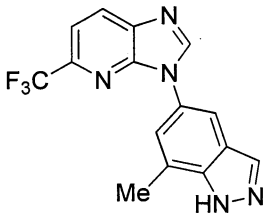
Ví dụ 193: 5-etyl-3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Trong bình được sấy bằng lò trong môi trường khí nitơ, 5-clo-3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (Ví dụ 192, 50 mg, 0,148 mmol), sắt (III) axetylaxetonat (2,6 mg, 0,007 mmol), và *N*-metyl-2-pyroliđon (92 µL, 0,962 mmol) được khuấy trong THF (0,75 mL). Etylmagie bromua (0,2 mL, 3,0 M trong ete đietyl) được bổ

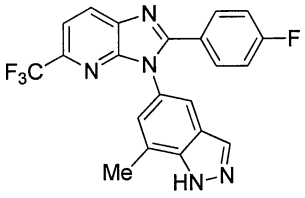
sung từng giọt vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối và được tách chiết bằng EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (HPLC pha đảo, 5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) tạo được hợp chất nêu đề mục này (16,7 mg, 34 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; m/z tìm được, 332,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24-8,18 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 3H).

Ví dụ 194: 3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 55, 50 mg, 0,163 mmol) được hấp thụ trong etanol (1,9 mL). Dung dịch này được thêm trimetoxymetan (0,18 mL, 1,63 mmol) và axit clohyđric (6 N, 95 µL). Dung dịch được gia nhiệt trong môi trường vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung môi được cho bay hơi và cặn được bazơ hóa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Chất thô này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (16 mg, 31 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z tìm được, 318,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 2,68 (s, 3H).

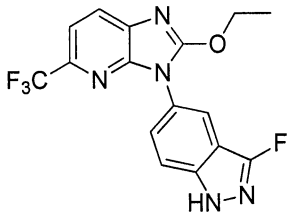
Ví dụ 195: 2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Bước A: 2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2,3-đihyđro-1*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin. Dung dịch N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 55, 80 mg, 0,260 mmol) trong axit axetic (1,3 mL) được bổ sung đồng (II) axetat (24 mg, 0,130 mmol) và 4-flobenzalđehyt (28 µL, 0,260 mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi phản ứng được dập tắt bằng nước và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (HPLC pha đảo, 5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) tạo được hợp chất nêu đề mục này (43 mg, 40 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}F_4N_5$, 413,1; m/z tìm được, 414,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin. Dung dịch 2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2,3-đihyđro-1*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (43 mg, 0,104 mmol) trong axetonitril (1,0 mL) được bổ sung đồng (II) axetat (19 mg, 0,104 mmol). Phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Chất thô này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (2,7 mg, 6 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}F_4N_5$, 411,1; m/z tìm được, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 2,60 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

Ví dụ 196: 2-etoxy-3-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.

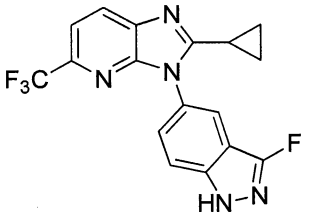


Bước A: 2,2-đietoxy-3-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2,3-đihyđro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyriđin. Dung dịch N^2-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 52, 40 mg, 0,129 mmol) và axit axetic (0,1 mL) trong tetraetylorthocacbonat (0,54 mL, 2,57 mmol) được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Tinh chế (HPLC pha đảo, 5-95 % ACN trong NH4OH 20 nM trong nước) tạo được hợp chất nêu đề

mục này (23 mg, 44 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{17}F_4N_5O_2$, 411,1; m/z tìm được, 412,2 $[M+H]^+$.

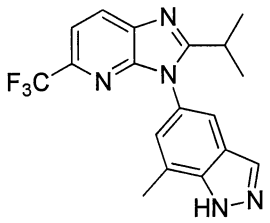
Bước B: 2-etoxy-3-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin. Dung dịch 2,2-đietoxy-3-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2,3-đihyđro-1*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (23 mg, 0,056 mmol) trong etanol (0,28 mL) được bổ sung axit *p*-toluensulfonic (2,0 mg, 0,011 mmol). Phản ứng được khuấy ở 70°C trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (HPLC pha đảo, 5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) tạo được hợp chất nêu đề mục này (15 mg, 73 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_4N_5O$, 365,1; m/z tìm được, 366,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 3H).

Ví dụ 197: 2-xyclopropyl-3-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



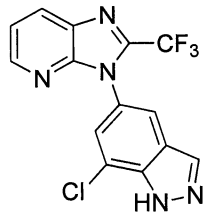
Dung dịch N^2-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 52, 55 mg, 0,177 mmol) trong DMF (1,7 mL) được bổ sung xyclopropan carboxalđehyt (26 µL, 0,363 mmol) và natri metabisulfit (100 mg, 0,530 mmol). Dung dịch này được gia nhiệt đến 85°C trong 16 giờ. Phân ước bổ sung của xyclopropan carboxalđehyt được bổ sung và dung dịch được phản ứng trong môi trường vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (43 mg, 67 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_4N_5$, 361,1; m/z tìm được, 362,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,60-7.57 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 198: 2-isopropyl-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Dung dịch N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 55, 80 mg, 0,260 mmol) và anhyđrit isobutyric (52 µL, 0,312 mmol) trong axit isobutyric (0,65 mL) được phản ứng trong môi trường vi sóng ở 120°C trong 40 phút. Dung môi được cho bay hơi và chất thô được tinh chế bởi FCC (SiO_2, 0-70-100 % EtOAc trong hexan). Bước này thu được hợp chất nêu đề mục này (56 mg, 60 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,46 (m, 1H), 6,94 – 6,92 (m, 1H), 3,06 (sex, J = 6,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

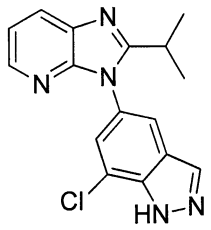
Ví dụ 199: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Bước A: N^2-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin. Dung dịch 2-flo-3-nitropyriđin (85 mg, 0,597 mmol) và 7-clo-1*H*-inđazol-5-amin (100 mg, 0,597 mmol) trong DMF (1,2 mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 1 giờ. Natri đithionit (416 mg, 2,39 mmol) được bổ sung và phản ứng được giữ ở 110°C thêm 2,5 giờ nữa. Phản ứng được làm mát và các chất rắn được lọc. Phần lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (46 mg, 30 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{10}ClN_5$, 259,1; m/z tìm được, 260,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H).

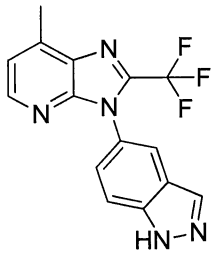
Bước B: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin. N^2-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin (22 mg, 0,085 mmol) được khuấy trong axit trifloaxetic (0,2 mL, 2,54 mmol) ở 70°C trong 16 giờ. Phản ứng được trung hòa với NaOH 4 N và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (HPLC pha đảo, 5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) tạo được hợp chất nêu đề mục này (19 mg, 66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7ClF_3N_5$, 337,0; m/z tìm được, 338,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53-8,48 (m, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H).

Ví dụ 200: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 191 từ sản phẩm của Ví dụ 199, Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{14}ClN_5$, 311,1; m/z tìm được, 312,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ví dụ 201: 3-(1*H*-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



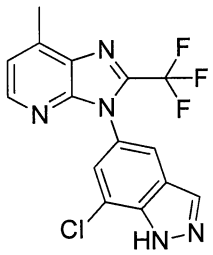
Bước A: 7-clo-*N*-(4-metyl-3-nitropyriđin-2-yl)-1*H*-inđazol-5-amin. Dung dịch 7-clo-1*H*-inđazol-5-amin (100 mg, 0,597 mmol) và 2-flo-4-metyl-3-nitropyriđin (93 mg, 0,597 mmol) trong DMF (1,5 mL) được phản ứng trong môi trường vi sóng ở 150°C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước và EtOAc và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong*

chân không. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-70-100 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (38 mg, 21 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 2,60 (s, 3H).

Bước B: N^2-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-4-metylpyriđin-2,3-điamin và N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-4-metylpyriđin-2,3-điamin. Dung dịch 7-clo-*N*-(4-metyl-3-nitropyriđin-2-yl)-1*H*-inđazol-5-amin (38 mg, 0,125 mmol) và 10 % Pd/C (13 mg, 0,013 mmol) trong EtOH/THF (1:1 v/v, 0,1 M) được khuấy trong môi trường hyđro ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite® với MeOH và cô đặc dung dịch thu được *trong chân không*. Chất này với các sản phẩm kết hợp được cho tham gia phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước C: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin và 3-(1*H*-Inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin. N^2-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-4-metylpyriđin-2,3-điamin và N^2-(1*H*-inđazol-5-yl)-4-metylpyriđin-2,3-điamin (34 mg) được hấp thụ trong axit trifloaxetic (0,28 mL) và được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ. Phản ứng được trung hòa với NaOH 4 N và được trích xuất với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để cung cấp 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (Ví dụ 202, 15 mg, 34 %) và hợp chất nêu đề mục này (12 mg, 30 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z tìm được, 318,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

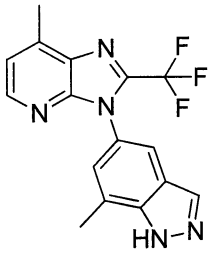
Ví dụ 202: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được phân lập dưới dạng sản phẩm từ Ví dụ 201. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,0; m/z tìm được, 352,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR

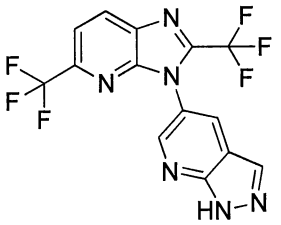
(400 MHz, CD_3OD) δ 8,35-8,27 (m, 2H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

Ví dụ 203: 7-metyl-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



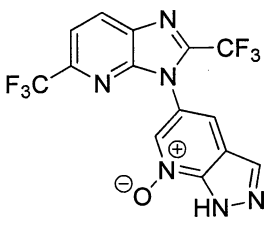
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 201. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; m/z tìm được, 332,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 3H).

Ví dụ 204: 3-(1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



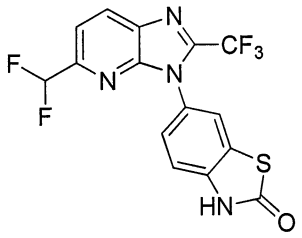
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_6F_5N_5$, 372,1; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 205: 3-(7-oxiđo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin-7-ium-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



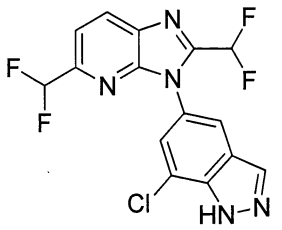
3-(1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (Ví dụ 204, 12 mg, 0,032 mmol) được hấp thụ trong DCM (0,32 mL) và được làm mát đến 0°C. Dung dịch này được bổ sung ure hyđro peroxit (6,2 mg, 0,066 mmol) và anhyđrit trifloaxetic (9,0 µL, 0,065 mmol) theo từng giọt. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được trung hòa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Chất thô này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (4,1 mg, 33 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_6F_6N_6O$, 388,1; m/z tìm được, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 206: 6-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-3*H*-1,3-benzothiazol-2-on.



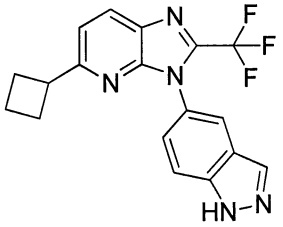
Dung dịch 6-((3-amino-6-(điflometyl)pyriđin-2-yl)amino)benzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-on (Chất trung gian 56, 50 mg, 0,162 mmol) trong EtOAc (0,81 mL) được bổ sung anhyđrit trifloaxetic (34 µL, 0,243 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 45 phút. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (15 mg, 24 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7F_5N_4OS$, 386,0; m/z tìm được, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,86-6,61 (m, 1H).

Ví dụ 207: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2,5-bis(điflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Dung dịch N^2-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(điflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 57, 50 mg, 0,161 mmol) trong benzen (0,81 mL) được bổ sung anhyđrit đifloaxetic (28 µL, 0,242 mmol). Phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-95 % ACN trong NH_4OH 20 nM trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này (35 mg, 59 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_8ClF_4N_5$, 369,0; m/z tìm được, 370,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,21-6,92 (m, 1H), 6,89-6,57 (m, 1H).

Ví dụ 208: 5-xyclobutyl-3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



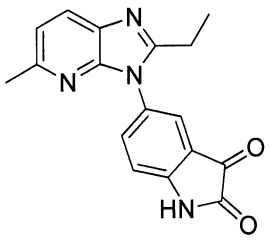
Bước A: 5-clo-2-(triflometyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 9, Bước A, bắt đầu với 5-clo-3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (Ví dụ 192). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}ClF_3N_5OSi$, 467,1 m/z tìm được, 468,2 $[M+H]^+$

Bước B: 5-xyclobutyl-2-(triflometyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-inđazol-5-yl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin. Dung dịch 5-clo-2-(triflometyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-inđazol-5-yl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (150 mg, 0,321 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,032 mmol), và Ru-Phos (30 mg, 0,064 mmol) trong THF (3,3 mL) được đặt trong ống tiêm và xyclobutylzinc bromua (3,3 mL, 0,34 M) được đặt trong ống tiêm khác. Các dung dịch được bơm qua lò phản ứng dòng Sigma Aldrich và ống

xoắn 2 mL ở nhiệt độ phòng, với lưu lượng 0,5 mL/phút cho mỗi dung dịch (Thời gian duy trì = 3 phút). Khi được thu hồi, dung môi được bay hơi *trong chân không*, và hỗn hợp thô được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa và được tách chiết với EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và cô đặc. Chất thô được sử dụng tiếp theo mà không cần tinh chế (138 mg, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{28}F_3N_5OSi$, 487,2; m/z tìm được, 488,2 $[M+H]^+$.

Bước C: 5-xyclobutyl-3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin. 5-xyclobutyl-2-(triflometyl)-3-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-inđazol-5-yl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin (138 mg, 0,285 mmol) được hấp thụ trong axit trifloaxetic (1,5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được làm mát đến 0°C, được pha loãng với THF (13 mL), và NaOH chứa nước bão hòa được bổ sung đến khi pH ~10. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau thời gian này, phản ứng được dập tắt bằng amoni clorua chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng EtOAc. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-50 % EtOAc trong heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (36 mg, 35 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_3N_5$, 357,1; m/z tìm được, 358,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,98 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 3.79 (quin, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H).

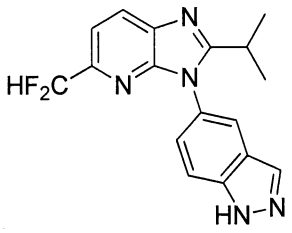
Ví dụ 209: 5-(2-etyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2,3-đion.



Hỗn hợp 5-((3-amino-6-metylpyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (Chất trung gian 53, 200 mg, 0,629 mmol) và propionalđehyt (68,7 µL, 0,944 mmol) trong AcOH (6 mL) được bổ sung $Cu(OAc)_2$ (57 mg, 0,315 mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ngoài trời ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung NaOH 3,75N (6 mL), sau đó được pha loãng với nước (50 mL). Phản ứng được tách chiết với EtOAc (50 mL x 3) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 2M NH_3MeOH:DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (96,4 mg, 50,0 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho

$C_{17}H_{14}N_4O_2$, 306,1; m/z tìm được, 307,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 2,82 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 210: 5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.

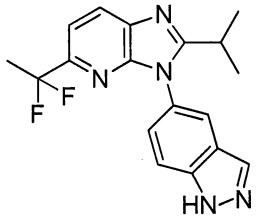


Bước A: 5-(điflometyl)-2-isopropyl-3-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Dung dịch 2-clo-6-(điflometyl)-3-nitropyriđin (Chất trung gian 48, sản phẩm từ Bước E, 127 µL, 0,96 mmol) và 2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-amin (Chất trung gian 9, 316 mg, 1,2 mmol) trong DMF (4,5 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và isobutyralđehyt (131 µL, 1,4 mmol) được thêm vào hỗn hợp và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 45 phút, sau đó bổ sung natri đithionit (626 mg, 3,6 mmol). Sau 16 giờ ở 100°C, phản ứng được làm mát, được pha loãng với H_2O (25 mL) và được tách chiết với EtOAc (25 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (118 mg, 27 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{29}F_2N_5OSi$, 457,2; m/z tìm được, 458,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Dung dịch 5-(điflometyl)-2-isopropyl-3-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (73 mg, 0,16 mmol) trong TFA (1 mL) và DCM (1 mL) được khuấy trong 1,5 giờ. Các chất dễ bay hơi bị loại bỏ bằng cách làm bay hơi và cặn được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, sau đó tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Bổ sung NH_3 2M cho cặn thu được trong MeOH (0,5 mL) và dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc:DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (24,7 mg, 47,5 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}F_2N_5$, 327,1; m/z tìm được, 328,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (s,

1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 3,29-2,95 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 211: 5-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Bước A: 6-clo-N-metoxy-N-metyl-5-nitropicolinamit. Dung dịch axit 6-clo-5-nitropicolinic (Chất trung gian 48, sản phẩm từ Bước A, 3,6 g,11 mmol), N,O-đimetylhyđroxylamin hyđroclorua (1,4 g,14 mmol), TEA (4,6 mL, 33 mmol) và HATU (4,6 g,12 mmol) trong DCM (50 mL) được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được dập tắt với NH_4Cl (50 mL) bão hòa sau đó được tách chiết với DCM (50 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (2,37 g, 87,6 %).

MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8ClN_3O_4$, 245,0; m/z tìm được, 245,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

Bước B: 2-isopropyl-N-metoxy-N-metyl-3-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-carboxamit. Dung dịch 6-clo-N-metoxy-N-metyl-5-nitropicolinamit (200 mg, 0,81 mmol) và 2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-amin (Chất trung gian 9, 268 mg, 1,0 mmol) trong DMF (3 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và isobutyralđehyt (111 µL, 1,2 mmol) được thêm vào hỗn hợp và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 45 phút sau đó bổ sung natri đithionit (532 mg, 3,05 mmol). Sau 16 giờ ở 100°C, phản ứng được làm mát, được pha loãng với H_2O (25 mL), và được tách chiết với EtOAc (25 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (76 mg, 18,9 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{28}N_6O_5Si$, 494,2; m/z tìm được, 495,1 $[M+H]^+$.

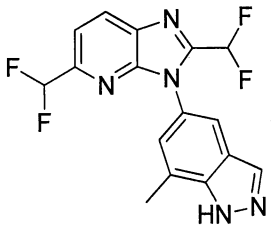
Bước C: 1-(2-isopropyl-3-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl)etan-1-on. Dung dịch được làm mát 2-isopropyl-N-

metoxy-N-metyl-3-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-carboxamit (76 mg, 0,15 mmol) trong THF khan (4,5 mL) ở -45°C trong bể điều nhiệt bằng axetonitril/đá băng khô được bổ sung từng giọt metylmagie bromua (3M trong ete, 76,8 µL, 0,23 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở -45°C trong 20 phút, sau đó làm ấm đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm phần metylmagie bromua (3M trong ete, 76,8 µL, 0,23 mmol) và khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt với NH_4Cl (5 mL) bão hòa, sau đó được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (65,8 mg, 95 %).

Bước D: 5-(1,1-đifloetyl)-2-isopropyl-3-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Dung dịch 1-(2-isopropyl-3-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)etan-1-on (65 mg, 0,14 mmol) trong DCM khan (2 mL) ở -50°C được bổ sung DAST (38 µL, 0,29 mmol) và hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ môi trường sau 1 giờ. Sau đó phần DAST (76 µL 0,58 mmol) khác được bổ sung sau đó bổ sung EtOH (1,7 µL, 0,029 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được trong ống được đóng kín ở 50°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*.Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (10 mg, 15 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{31}F_2N_5OSi$, 471,2; m/z tìm được, 472,1 $[M+H]^+$.

Bước E: 5-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Dung dịch 5-(1,1-đifloetyl)-2-isopropyl-3-(2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (10 mg, 0,021 mmol) trong TFA (0,5 mL) và DCM (0,5 mL) được khuấy trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi bị loại bỏ bằng cách cho bay hơi và cặn được bazơ hóa bởi NH_3 2M trong MeOH (1 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 1 giờ và các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc:DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,4 mg, 19 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{17}F_2N_5$, 341,1; m/z tìm được, 342,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1H), 8,19 – 8,09 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 3,34 – 3,03 (m, 1H), 1,93 (t, J = 18,5 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

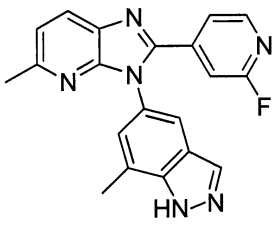
Ví dụ 212: 2,5-bis(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Dung dịch 6-(điflometyl)-N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyriđin-2,3-điamin (

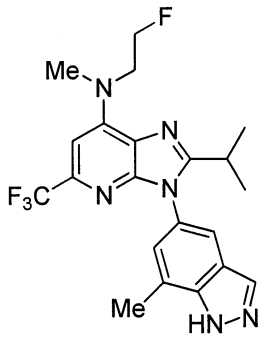
Chất trung gian 61, 50 mg, 0,17 mmol) và anhyđrit đifloaxetic (73 µL, 0,62 mmol) trong benzen (2 mL) được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Phản ứng được bazơ hóa với $NaHCO_3$ (5 mL) bão hòa và được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (33 mg, 55 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_4N_5$, 349,1; m/z tìm được, 350,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,96-6,49 (m, 2H), 2,73-2,48 (m, 3H).

Ví dụ 213: 2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,1; m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,33 (dt, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ 214: *N*-(2-floetyl)-2-isopropyl-N-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-amin.



Bước A. 2-((2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(metyl)amino)etanol. 2,4-điclo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (261 mg, 1 mmol) trong EtOH (5 mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt dung dịch 2-(metylamino)etanol (90 mg, 1,2 mmol) trong EtOH (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút, sau đó bổ sung TEA (0,3 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 50 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng dầu đặc màu cam (203 mg, 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9ClF_3N_3O_3$, 299,0; m/z tìm được, 300,1 $[M+H]^+$.

Bước B. 2-clo-N-(2-floetyl)-N-metyl-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-4-amin. 2-((2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(metyl)amino)etanol (236 mg, 0,79 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL) ở -78°C được bổ sung từng giọt dung dịch DAST (0,193 mL) trong CH_2Cl_2 (1 mL). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được thêm dung dịch TEA (0,45 mL) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 50 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng sáp màu vàng (162 mg, 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8ClF_4N_{33}$, 301,0; m/z tìm được, 302,1 $[M+H]^+$.

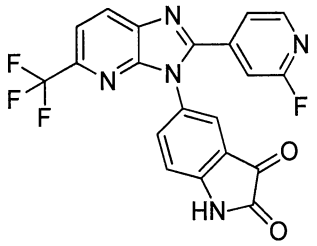
Bước C. N^4-(2-floetyl)-N^4-metyl-N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-2,4-điamin. Hỗn hợp 2-clo-N-(2-floetyl)-N-metyl-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-4-amin (70 mg, 0,23 mmol), 7-metyl-1H-inđazol-5-amin (51 mg, 0,35 mmol), Cs_2CO_3 (113 mg, 0,35 mmol), và BrettPhos Palladacycle thế hệ thứ 3 (21 mg, 0,023 mmol) trong 1,4-đioxan trong lọ được phun bằng N_2 và được đóng kín. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ và được pha loãng với EtOAc (30 mL), được rửa với nước (2x30 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (CFF, SiO_2, 0 đến 70 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề

mục này dưới dạng chất rắn màu cam (54 mg, 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{16}F_4N_6O_2$, 412,1; m/z tìm được, 413,2 $[M+H]^+$.

Bước D. N^4-(2-floetyl)-N^4-metyl-N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3,4-triamin. Dung dịch N^4-(2-floetyl)-N^4-metyl-N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin-2,4-điamin (120 mg, 0,29 mmol) trong metanol được bổ sung Pd/C 10 % (34 mg, 0,03 mmol). Bình được thổi bằng hyđro ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường hyđro trong 1 giờ (bình khí hyđro). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch lọc được thu thập và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng sáp màu vàng nhạt (105 mg, 94 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{18}F_4N_6$, 382,2; m/z tìm được, 383,3 $[M+H]^+$.

Bước E. *N*-(2-Floetyl)-2-isopropyl-N-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-amin. Hỗn hợp N^4-(2-floetyl)-N^4-metyl-N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3,4-triamin (17 mg, 0,044 mmol), anhyđrit isobutyric (50 mg, 0,31 mmol), và axit isobutyric (0,5 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Sản phẩm thô trải qua bước tinh chế C18 HPLC (dung dịch đệm TFA 0,05 %, 5 % đến 95 % MeCN trong nước) để tạo hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (4 mg, 21 %).MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_4N_6$, 434,2; m/z tìm được, 435,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,53 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,85 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,73 (s, 2H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

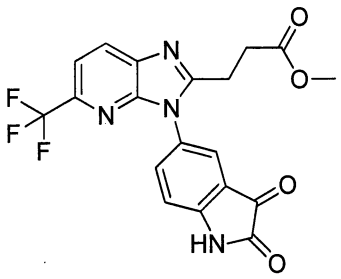
Ví dụ 215: 5-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2,3-đion.



Hỗn hợp 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (Chất trung gian 46, 100 mg, 0,32 mmol), 2-floisonicotinalđehyt (48,7 mg, 0,39 mmol), đồng(II)

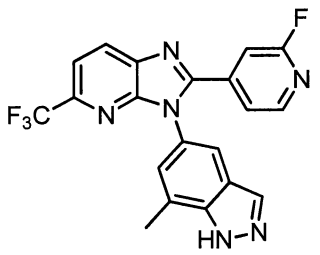
axetat (29 mg, 0,162 mmol), và axit axetic (4 mL) được khuấy ở 40°C trong 15 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng với 30 mL EtOAc. Hỗn hợp được rửa với $NaHCO_3$ (2x30 mL) chứa nước bão hòa, được làm khô (Na_2SO_4), và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica (0 đến 90 % EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu đề mục này là chất rắn màu nâu (14 mg, 10 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_9F_4N_5O_2$, 427,1; m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 5,2, 2,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 1H), 7,53 – 7,32 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 18,9, 8,2 Hz, 1H).

Ví dụ 216: Metyl 3-[3-(2,3-đioxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]propanoat.



Hỗn hợp 5-((3-amino-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (Chất trung gian 46, 154 mg, 0,5 mmol), metyl 4-oxobutanoat (69,6 mg, 0,6 mmol), đồng(II) axetat (45,4 mg, 0,25 mmol), và axit axetic (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng với 30 mL EtOAc. Hỗn hợp được rửa với $NaHCO_3$ (2x30 mL) chứa nước bão hòa và được làm khô (Na_2SO_4). Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 90 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (38 mg, 18 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{13}F_3N_4O_4$, 418,1; m/z tìm được, 419,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,48 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,57 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,24 – 2,94 (m, 4H).

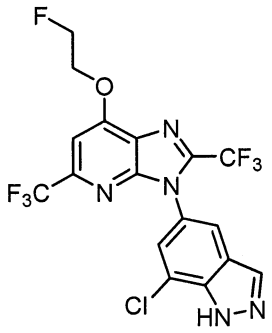
Ví dụ 217: 2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Bước A: 2-flo-N-(2-((7-metyl-1H-inđazol-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit. Dung dịch N^2-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 55, 150 mg, 0,49 mmol) trong hỗn hợp DCM (1,5 mL) và THF (1,5 mL) và được làm mát đến 0°C được bổ sung 2-floisonicotinoyl clorua (1,4 mL, 0,35 M trong DCM, 0,49 mmol) để tạo dung dịch màu nâu sẫm. Sau 70 phút, phản ứng được pha loãng với H_2O, tiếp theo là $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và lớp chứa nước được tách chiết với DCM (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp với nhau, được làm khô với $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc *trong chân không* để tạo bọt màu nâu (147 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}F_4N_6O$, 430,1 m/z tìm được, 431,1 $[M+H]^+$.

Bước B. 2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin. 2-flo-N-(2-((7-metyl-1H-inđazol-5-yl)amino)-6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit thô (129 mg) được hòa tan trong AcOH (3,5 mL) và được gia nhiệt đến 80°C. Sau 100 phút, phản ứng được cô đặc *trong chân không*, và cặn được hòa tan trong DCM. Sau đó bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và lớp chứa nước được tách chiết với DCM (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô với $MgSO_4$, được lọc và cô đặc *trong chân không* để tạo màng màu cam nhạt (111 mg). Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký pha đảo (TFA 0,05 % trong H_2O/MeCN) để cung cấp chất rắn không màu được tinh chế (DCM/dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa) để thu được hợp chất (8,2 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_4N_6$, 412,1; m/z tìm được, 412,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,84 (br s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 2,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65,54 (s, 3F), -65,58 - -65,60 (m, 1F).

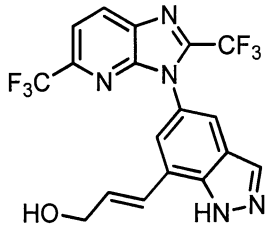
Ví dụ 218: 3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-(2-floetoxy)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Bước A. 2-clo-4-(2-floetoxy)-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin. Dung dịch 2-floetan-1-ol (22,5 µL, 0,38 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung NaH (24,5 mg, 0,61 mmol, 60 % trong dầu khoáng). Sau hai phút, 2,4-điclo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (100 mg, 0,38 mmol) được bổ sung một lần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 80 phút, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và được tách chiết với EtOAc (x4). Các lớp hữu cơ kết hợp với nhau được làm khô với $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (117 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước B. 3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-(2-floetoxy)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin. Dung dịch 2-clo-4-(2-floetoxy)-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin (55 mg) trong DMF (2 mL) được bổ sung 7-clo-1H-inđazol-5-amin (48 mg, 0,29 mmol) và phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 85 phút. Sau đó bổ sung DIEA(0,05 mL) và tiếp tục gia nhiệt thêm 85 phút trước khi $Na_2O_4S_2$ (150 mg, 0,86 mmol) và H_2O (0,5 mL) được bổ sung. Sau 70 phút, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được pha loãng bằng H_2O, và lớp nước được tách chiết với EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa với dung dịch LiCl 5 %, nước muối, được làm khô với $MgSO_4$, được lọc và cô đặc *trong chân không*. Hòa tan cặn thu được trong TFA (4 mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn được hòa tan trong EtOAc. Sau đó bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa/$NaHCO_3$ rắn và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô với $MgSO_4$, được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-50 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (3,3 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_9ClF_7N_5O$, 467,0; m/z tìm được, 468,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,08 - 5,05 (m, 1H), 5,01 - 4,96 (m, 2H), 4,88 - 4,84 (m, 1H).

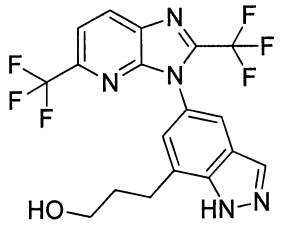
Ví dụ 219: (E)-3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol.



Bước A. (E)-3-(7-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-en-1-yl)-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Trong lọ dùng trong môi trường vi sóng được bổ sung 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 187, 358 mg, 0,80 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-en-1-yl)-1,3,2-đixoaborolan (320 mg, 1,19 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (92 mg, 0,080 mmol), dung dịch Na_2CO_3 1M (3,2 mL), và đioxan (4,8 mL). Lọ được đậy lại và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 105°C trong 30 phút trong môi trường chiếu xạ vi sóng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn thu được được hòa tan với EtOAc/nước. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

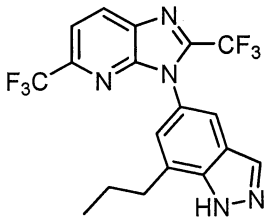
Bước B. (E)-3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol. (E)-3-(7-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-en-1-yl)-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin thô từ Bước A được hòa tan trong MeOH (6 mL) và HCl 6M (0,6 mL) được bổ sung. Sau 10 phút, phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn thu được được pha loãng với EtOAc/dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-100 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (105 mg, 0,25 mmol, 31 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{11}F_6N_5O$, 427,1; m/z tìm được, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,15 (br.s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,55 (dt, J = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 2H).

Ví dụ 220: 3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)propan-1-ol.



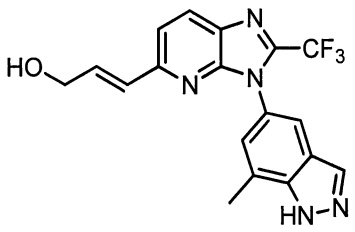
Dung dịch (E)-3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol (Ví dụ 219, 18 mg, 0,04 mmol) trong MeOH (1,2 mL) được hyđro hóa H-Cube (Pd/C 10 %, H_2 60 bar) ở nhiệt độ môi trườngvà lưu lượng là 1 mL/phút. Sau một lần truyền, dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-100 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (9 mg, 0,02 mmol, 50 %) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_6N_5O$, 429,1; m/z tìm được, 430,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (br.s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,19 (m, 1H), 3,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H) và 3-(7-propyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 221, 3 mg, 0,007 mmol, 17 %).

Ví dụ 221: 3-(7-propyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế dưới dạng phụ phẩm trong Ví dụ 220. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_6N_5$, 413,1; m/z tìm được, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (br s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,81 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

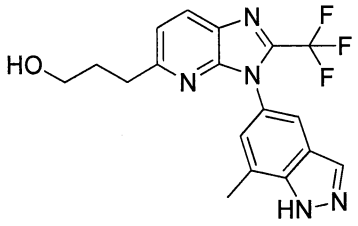
Ví dụ 222: (E)-3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)prop-2-en-1-ol.



Bước A. (E)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin. Lọ dùng trong môi trường vi sóng được bổ sung 5-bromo-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (Chất trung gian 62, 65 mg, 0,16 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-en-1-yl)-1,3,2-đixoaborolan (66 mg, 0,25 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0,016 mmol), dung dịch Na_2CO_3 1M (0,7 mL), và đioxan (1 mL). Lọ được đậy lại và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 105°C trong 30 phút trong môi trường chiếu xạ vi sóng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn thu được được hòa tan với EtOAc/nước. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0-100 % EtOAc trong hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (50 mg, 67 %).

Bước B. (E)-3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)prop-2-en-1-ol. (E)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (50 mg) được hòa tan trong MeOH (3,6 mL) và HCl 6M (0,4 mL) được bổ sung. Sau 2 giờ, phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn thu được được pha loãng với EtOAc/dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và cô đặc *trong chân không* để thu được hợp chất nêu đề mục này (38 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_3N_5O$, 373,1; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (br s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 2H), 4,35 - 4,33 (m, 2H), 2,62 (s, 3H).

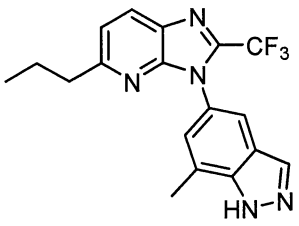
Ví dụ 223: 3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)propan-1-ol.



Dung dịch (E)-3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)prop-2-en-1-ol (Ví dụ 222, 36 mg, 0,09 mmol) trong MeOH (2,6 mL) được hyđro hóa H-Cube (Pd/C 10 %, H_2 60 bar) ở nhiệt độ môi trường và lưu lượng là 1 mL/phút. Sau một lần truyền, dung môi được loại bỏ *trong chân không* và cặn thu được được tinh chế qua sắc ký pha đảo (TFA 0,05 % trong H_2O/MeCN). Các phần cất mong muốn được cô đặc *trong chân không* và các chất rắn thu được được tinh chế (EtOAc/dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa) để thu được hợp chất nêu đề mục này (16 mg, 44 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5O$, 375,1; m/z tìm được, 376,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,65 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 2H).

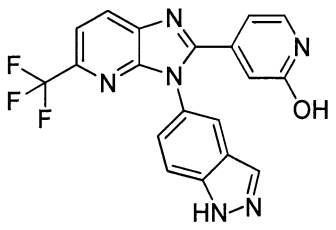
và 3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-propyl-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 224, 5 mg, 14 %).

Ví dụ 224: 3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-propyl-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



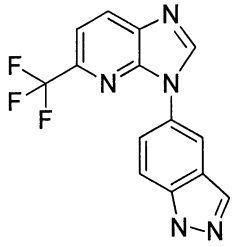
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế dưới dạng phụ phẩm trong Ví dụ 223.MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 225: 4-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]pyriđin-2-ol.



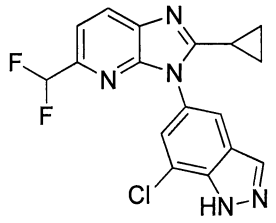
Hợp chất nêu đề mục này thu được dưới dạng phụ phẩm từ bước tổng hợp 2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 165). (11 mg, 6,8 %).MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}F_3N_6O$, 396,1; m/z tìm được, 397,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (s, 1H).

Ví dụ 226: 3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được thu hồi dưới dạng phụ phẩm trong bước tổng hợp của Ví dụ 165, khi sử dụng *N*, *N*-đimetylformamit dưới dạng dung môi phản ứng. MS(ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_8F_3N_5$, 303,1; m/z tìm được, 304,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril-d_3) δ 8,67 (s, 1H), 8,40 – 8,33 (m, 1H), 8,23 – 8,12 (m, 2H), 7,86 – 7,72 (m, 3H).

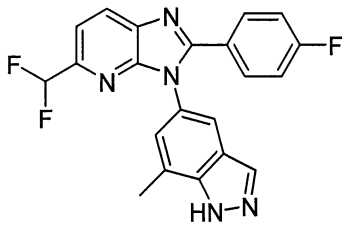
Ví dụ 227: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}ClF_2N_5$, 359,1; m/z tìm được, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,04 (s, 1H), 8,13

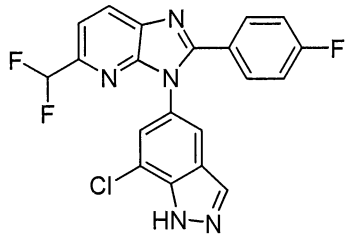
(s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,89-6,56 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 2H).

Ví dụ 228: 5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



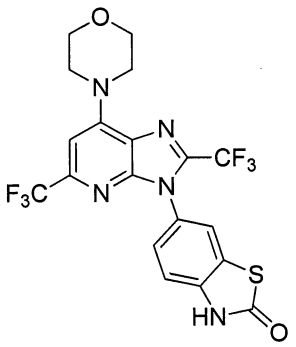
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1, sử dụng 2-clo-6-(điflometyl)-3-nitropyriđin (Chất trung gian 48, sản phẩm từ Bước E). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}F_3N_5$, 393,1; m/z tìm được, 394,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,45 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 9,0, 8,3 Hz, 2H), 6,68 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 2,73 – 2,41 (m, 3H).

Ví dụ 229: 3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



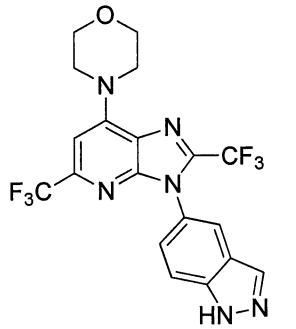
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1, sử dụng 2-clo-6-(điflometyl)-3-nitropyriđin (Chất trung gian 48, sản phẩm từ Bước E). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}ClF_3N_5$, 413,1; m/z tìm được, 414,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,10-6,97 (m, 2H), 6,65 (t, J = 55,4 Hz, 1H).

Ví dụ 230: 6-[7-morpholino-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



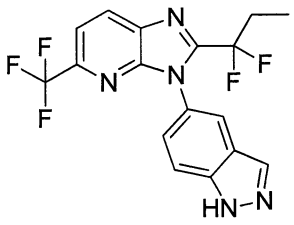
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 62. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{13}F_6N_5O_2S$, 489,1; m/z tìm được, 490,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 4H), 3,85 – 3,77 (m, 4H).

Ví dụ 231: 4-[3-(1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin.



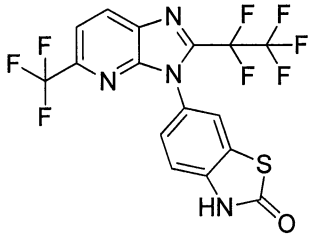
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 62. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}F_6N_6O$, 456,1; m/z tìm được, 457,1 $[M+H]+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,15 – 4,12 (m, 4H), 3,98 – 3,94 (m, 4H).

Ví dụ 232: 2-(1,1-điflopropyl)-3-(1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



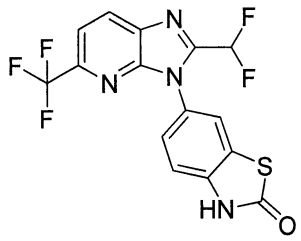
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_5N_5$, 381,1; m/z tìm được, 382,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 2,51-2,33 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 233: 6-[2-(1,1,2,2,2-pentafloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-3*H*-1,3-benzothiazol-2-on.



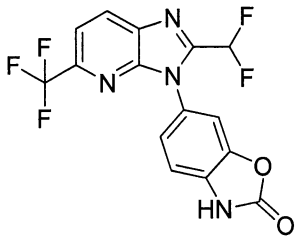
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_6F_8N_4OS$, 454,0; m/z tìm được, 454,9, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H).

Ví dụ 234: 6-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-3*H*-1,3-benzothiazol-2-on.



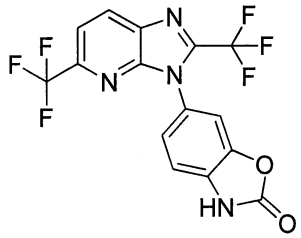
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7F_5N_4OS$, 386,0; m/z tìm được, 386,9, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,21-6,90 (m, 1H).

Ví dụ 235: 6-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-3*H*-1,3-benzoxazol-2-on.



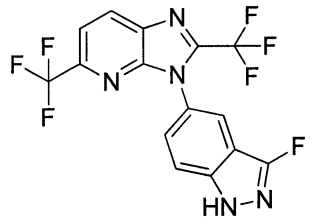
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7F_5N_4O_2$, 370,0; m/z tìm được, 371,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46-7,15 (m, 3H).

Ví dụ 236: 6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-3*H*-1,3-benzoxazol-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_6F_6N_4O_2$, 388,0; m/z tìm được, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

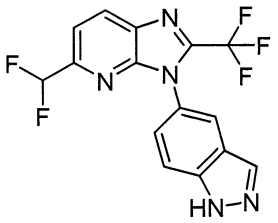
Ví dụ 237: 3-(3-flo-1*H*-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 125 từ N^2-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 53). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_6F_7N_5$, 389,1; m/z tìm

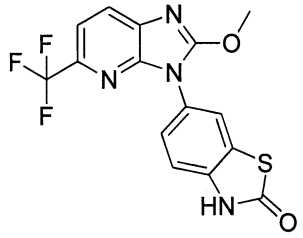
được, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H).

Ví dụ 238: 5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



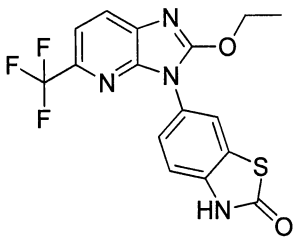
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 88, sử dụng 2-clo-6-(điflometyl)-3-nitropyriđin (Chất trung gian 48, sản phẩm từ Bước E). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_8F_5N_5$, 353,1; m/z tìm được, 354,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H).

Ví dụ 239: 6-[2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-3*H*-1,3-benzothiazol-2-on.



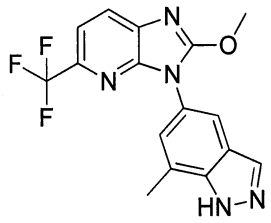
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 114. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9F_3N_4O_2S$, 366,0; m/z tìm được, 367,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 4,25 (s, 3H).

Ví dụ 240: 6-[2-etoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-3*H*-1,3-benzothiazol-2-on.



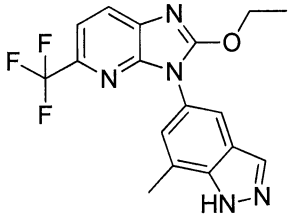
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 114. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4O_2S$, 380,1; m/z tìm được, 381,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,73-4,64 (m, 2H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 241: 2-metoxy-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 114. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_3N_5O$, 347,1; m/z tìm được, 348,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

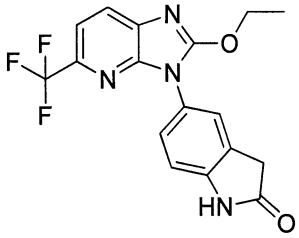
Ví dụ 242: 2-etoxy-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 114 từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5O$, 361,1; m/z tìm được, 362,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

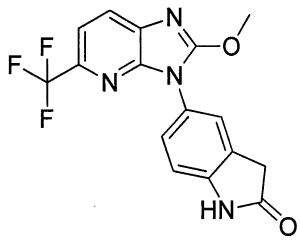
δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,72-4,63 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 3H).

Ví dụ 243: 5-[2-etoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



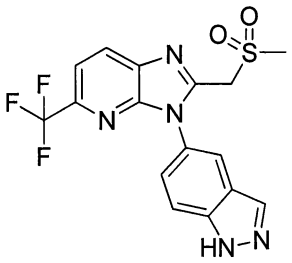
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 114. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_4O_2$, 362,1; m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,44-1,35 (m, 3H).

Ví dụ 244: 5-[2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



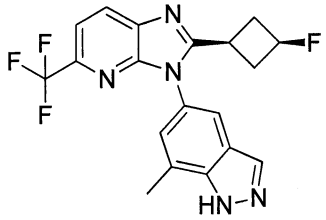
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 114. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4O_2$, 348,1; m/z tìm được, 349,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,59 (s, 2H).

Ví dụ 245: 3-(1*H*-inđazol-5-yl)-2-(metylsulfonylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



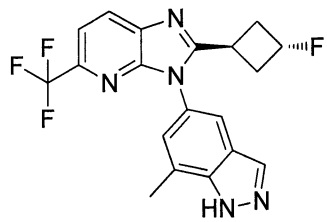
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_3N_5O_2S$, 395,1; m/z tìm được, 396,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,49 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,26 (s, 3H).

Ví dụ 246: 2-(3-floxyclobutyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



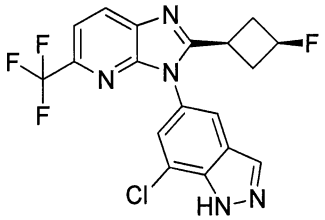
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117 với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_4N_5$, 389,1; m/z tìm được, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,33 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,03-4,76 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 247: 2-(3-floxyclobutyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



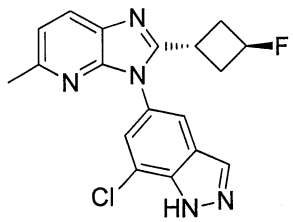
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117 với bước tách bất đối xứng, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_4N_5$, 389,1; m/z tìm được, 390,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 5,55-5,32 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 248: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117 với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{12}ClF_4N_5$, 409,1; m/z tìm được, 410,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,04-4,80 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 2H).

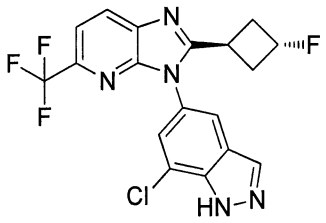
Ví dụ 249: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117 với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}ClFN_5$, 355,1; m/z tìm được, 356,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,67 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* =

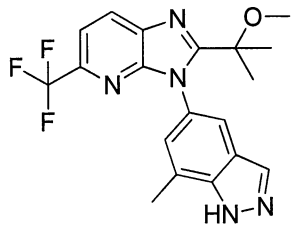
8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,52-5,30 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61-2,44 (m, 2H).

Ví dụ 250: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



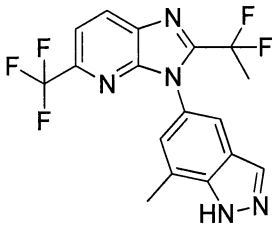
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117 với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{12}ClF_4N_5$, 409,1; m/z tìm được, 410,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,56-5,32 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 2H).

Ví dụ 251: 2-(1-metoxy-1-metyl-etyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



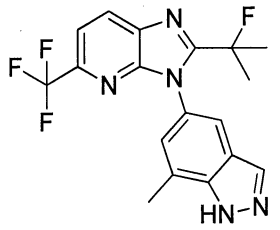
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}F_3N_5O$, 389,1; m/z tìm được, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

Ví dụ 252: 2-(1,1-đifloetyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



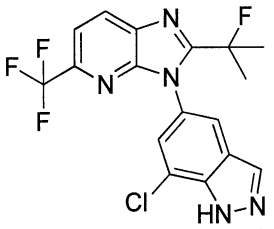
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_5N_5$, 381,1; m/z tìm được, 382,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,11 (m, 3H).

Ví dụ 253: 2-(1-flo-1-metyl-etyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



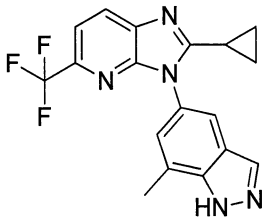
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_4N_5$, 377,1; m/z tìm được 378,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,77 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,80 (d, J = 21,4 Hz, 6H).

Ví dụ 254: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-flo-1-metyl-etyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



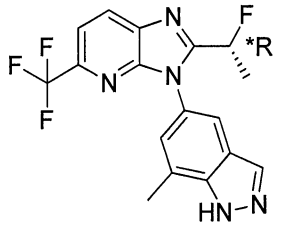
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}ClF_4N_5$, 397,1; m/z tìm được, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,65 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 1,82 (d, J = 21,5 Hz, 6H).

Ví dụ 255: 2-xyclopropyl-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_3N_5$, 357,1; m/z tìm được, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,16 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H).

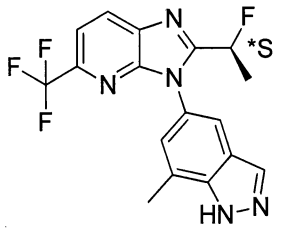
Ví dụ 256: (*R)-2-(1-floetyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117, với bước tách bất đối xứng, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_4N_5$, 363,1; m/z tìm được, 364,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J =

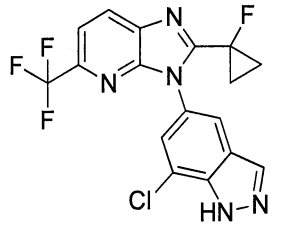
1,7 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 5,67 (dq, J = 6,4, 47,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,86 (dd, J = 6,4, 24,0 Hz, 3H).

Ví dụ 257: (*S)-2-(1-floetyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



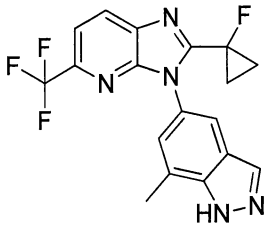
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117, với bước tách bất đối xứng, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_4N_5$, 363,1; m/z tìm được, 364,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,35 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,67 (dq, J = 6,4, 47,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,86 (dd, J = 23,8, 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 258: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-floxyclopropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



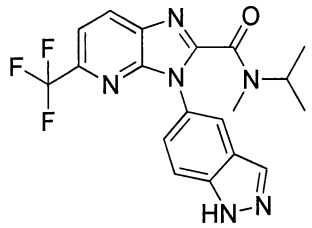
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{10}ClF_4N_5$, 395,1; m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 4H).

Ví dụ 259: 2-(1-floxyclopropyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



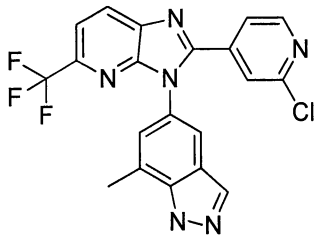
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_4N_5$, 375,1; m/z tìm được 376,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,15 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,49-1,38 (m, 4H).

Ví dụ 260: 3-(1*H*-inđazol-5-yl)-*N*-isopropyl-*N*-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-2-carboxamit.



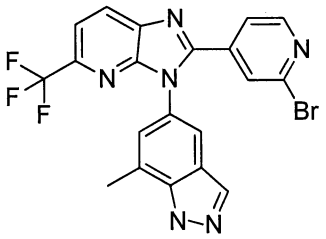
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 128. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_6O$, 402,1; m/z tìm được 403,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (dd, *J* = 8,3, 3,3 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 0,46H), 3,99-3,88 (m, 0,54H), 2,84 (s, 3H), 1,10-0,99 (m, 6H).

Ví dụ 261: 2-(2-clo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



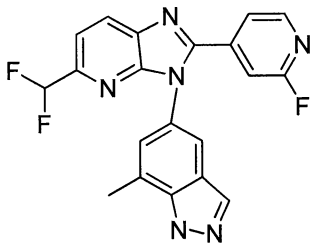
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 166. MS-ESI: khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}ClF_3N_6$, 428,1; m/z tìm được, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Axetonitril-*d3*) δ 8,42 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Ví dụ 262: 2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 166. MS-ES: khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}BrF_3N_6$, 472,0; m/z tìm được, 473,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Axetonitril-*d3*) δ 8,42 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

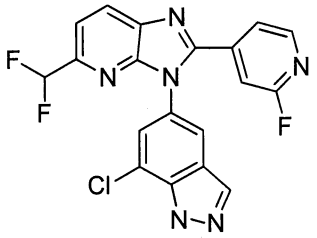
Ví dụ 263: 5-(điflometyl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 166. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}F_3N_6$, 394,1; m/z tìm được, 395,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d3*) δ 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 – 8,08 (m, 2H), 7,80 – 7,68 (m, 2H), 7,42 (ddd, J =

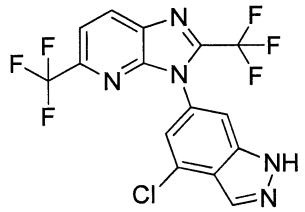
5,3, 1,9, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 2H), 6,74 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Ví dụ 264: 3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



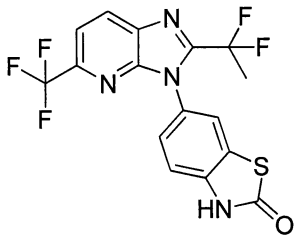
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 166. MS-ESI: khối lượng được tính cho $C_{19}H_{10}ClF_3N_6$, 414,1; m/z tìm được, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril-$d3$) δ 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (dt, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 55,3 Hz, 1H).

Ví dụ 265: 3-(4-clo-1*H*-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



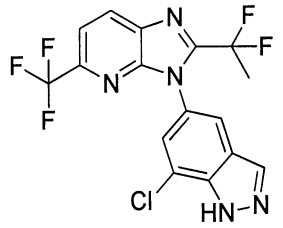
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_6ClF_6N_5$, 405,0; m/z tìm được 406,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ví dụ 266: 6-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-3*H*-1,3-benzothiazol-2-on.



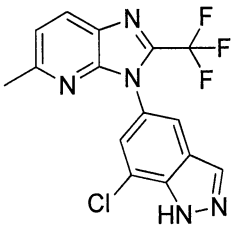
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_9F_5N_4OS$, 400,0; m/z tìm được, 401,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,19 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,30-2,15 (m, 3H).

Ví dụ 267: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_9ClF_5N_5$, 401,0; m/z tìm được 402,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,87 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,28-2,15 (m, 3H).

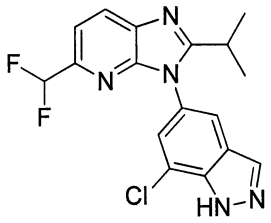
Ví dụ 268: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,0; m/z tìm được, 352,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz,

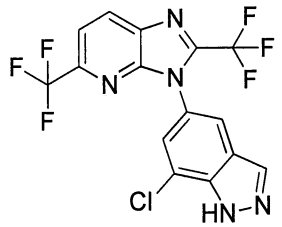
DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ 269: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



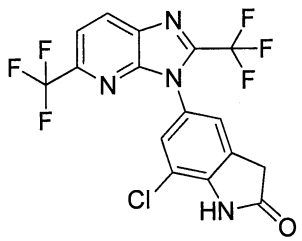
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_2N_5$, 361,1; m/z tìm được, 362,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,77-6,53 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 270: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



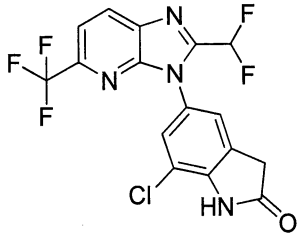
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_6ClF_6N_5$, 405,0; m/z tìm được 406,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,09 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Ví dụ 271: 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-7-clo-inđolin-2-on.



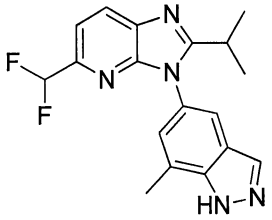
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_7ClF_6N_4$, 420,0; m/z tìm được, 421,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H).

Ví dụ 272: 7-clo-5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



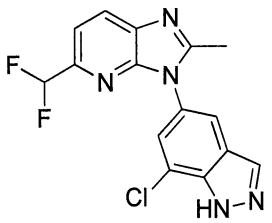
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8ClF_5N_4O$, 402,0; m/z tìm được 403,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,98-6,74 (m, 1H), 3,76 (s, 2H).

Ví dụ 273: 5-(điflometyl)-2-isopropyl-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



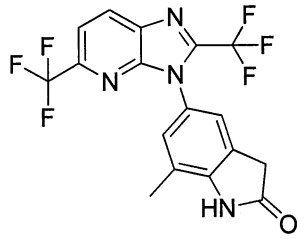
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{17}F_2N_5$, 341,1; m/z tìm được, 342,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,90 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,69 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 274: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-metyl-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



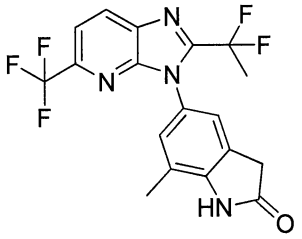
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}ClF_2N_5$, 333,1; m/z tìm được, 334,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,74 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,81-6,49 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).

Ví dụ 275: 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{10}F_6N_4O$, 400,1; m/z tìm được 401,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

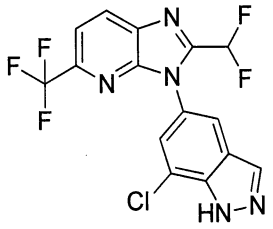
Ví dụ 276: 5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_4O$, 396,1; m/z tìm được 397,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s,

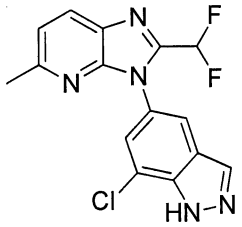
1H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 3H).

Ví dụ 277: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



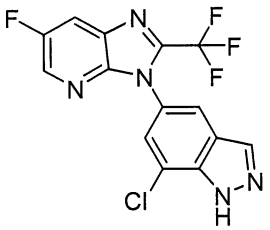
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7ClF_5N_5$, 387,0; m/z tìm được 388,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,44-8,38 (m, 1H), 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46-7,17 (m, 1H).

Ví dụ 278: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



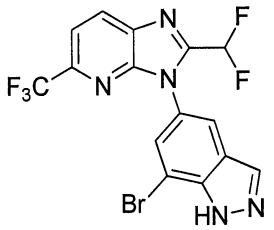
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}ClF_2N_5$, 333,1; m/z tìm được 334,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94-6,64 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

Ví dụ 279: 3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-flo-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



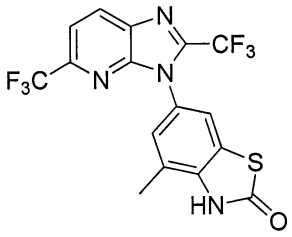
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_6ClF_4N_5$, 355,0; m/z tìm được, [M+H] = 356,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,65 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Ví dụ 280: 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



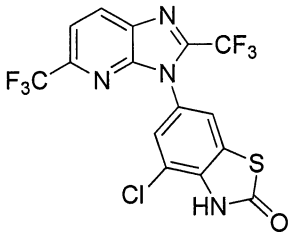
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 7-bromo-1H-inđazol-5-amin, và thay thế axit 2,2-đifloaxetic trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7BrF_5N_5$, 431,0; m/z tìm được, 432,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,94 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,31 (t, J = 51,5 Hz, 1H).

Ví dụ 281: 6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-metyl-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



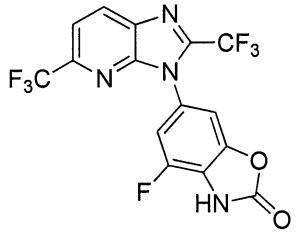
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 6-amino-4-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8F_6N_4OS$, 418,0; m/z tìm được 419,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,95-9,86 (s, 1H), 8,47-8,40 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,87-7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 2,10-2,00 (s, 3H).

Ví dụ 282: 6-[2,5-bis(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-clo-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



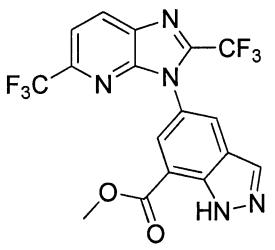
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 6-amino-4-clobenzo[d]thiazol-2(3H)-on. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_5ClF_6N_4OS$, 438,0; m/z tìm được 439,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73-12,56 (s, 1H), 8,80-8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09-8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91-7,78 (m, 1H).

Ví dụ 283: 6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-flo-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



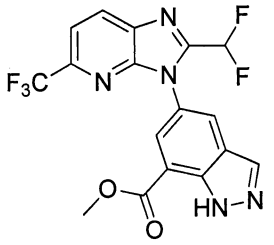
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 6-amino-4-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_5F_7N_4O_2$, 406,0; m/z tìm được 407,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86-12,61 (s, 1H), 8,78-8,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12-7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,55 (m, 2H).

Ví dụ 284: Metyl 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-7-carboxylat.



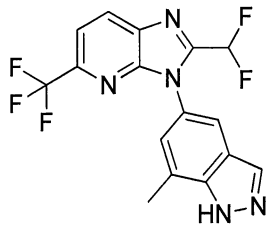
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và metyl 5-amino-1H-inđazol-7-carboxylat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_9F_6N_5O_2$, 429,1; m/z tìm được, 430,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,79-13,62 (s, 1H), 8,81-8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,57-8,40 (m, 2H), 8,40-8,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10-7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11-3,86 (s, 3H).

Ví dụ 285: Metyl 5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-7-carboxylat.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và metyl 5-amino-1H-inđazol-7-carboxylat, thay thế axit 2,2-đifloaxetic trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{10}F_5N_5O_2$, 411,1; m/z tìm được 412,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,80-13,56 (s, 1H), 8,75-8,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,52-8,36 (m, 2H), 8,36-8,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,07-7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,09 (m, 1H), 4,13-3,84 (s, 3H).

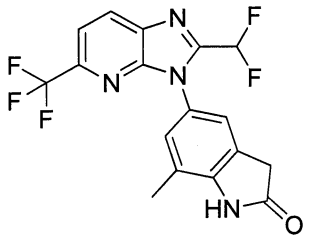
Ví dụ 286: 2-(điflometyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 7-metyl-1H-inđazol-5-amin, và thay thế axit 2,2-đifloaxetic trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}F_5N_5$, 367,1; m/z tìm được, 368,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,4 Hz,

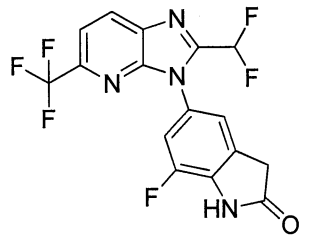
1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,39-7,15 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).

Ví dụ 287: 5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.



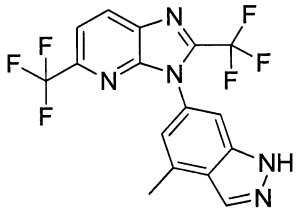
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 5-amino-7-metylinđolin-2-on, và thay thế axit 2,2-đifloaxetic trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_5N_4O$, 382,1; m/z tìm được 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,01 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 288: 5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-7-flo-inđolin-2-on.



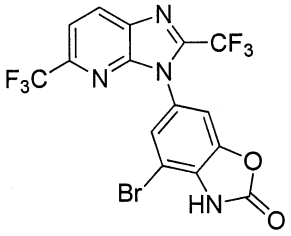
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 5-amino-7-floinđolin-2-on, và thay thế axit 2,2-đifloaxetic trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8F_6N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,20-6,91 (m, 1H).

Ví dụ 289: 3-(4-metyl-1*H*-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



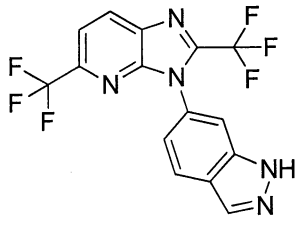
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 4-metyl-1H-inđazol-6-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_9F_6N_5$, 385,1; m/z tìm được, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,70 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

Ví dụ 290: 6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-on.



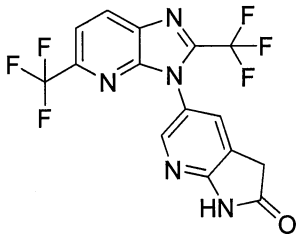
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 6-amino-4-brombenzo[d]oxazol-2(3H)-on. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_5BrF_6N_4O_2$, 466,0; m/z tìm được 467,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61-12,46 (s, 1H), 8,77-8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11-7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,68 (dd, J = 27,7, 1,8 Hz, 2H).

Ví dụ 291: 3-(1*H*-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



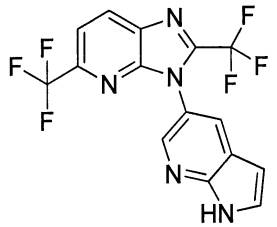
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 1H-inđazol-6-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7F_6N_5$, 371,1; m/z tìm được, 372,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H).

Ví dụ 292: 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-on.



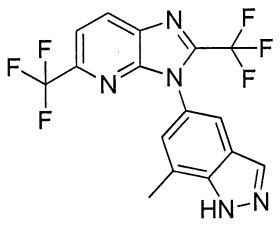
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 5-amino-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2(3H)-on. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7F_6N_5O$, 387,1; m/z tìm được 388,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H).

Ví dụ 293: 3-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7F_6N_5$, 371,1; m/z tìm được, 372,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

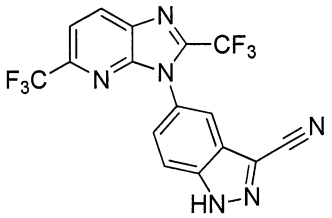
Ví dụ 294: 3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 7-metyl-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI):

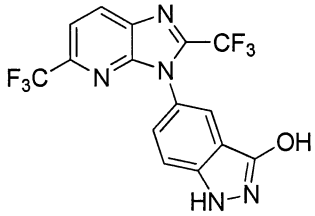
khối lượng được tính cho $C_{16}H_9F_6N_5$, 385,1; m/z tìm được, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,98 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ 295: 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-3-cacbonitril.



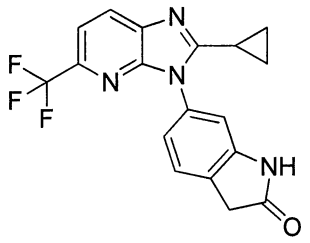
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 5-amino-1H-inđazol-3-cacbonitril. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_6F_6N_6$, 396,1; m/z tìm được 397,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,95-14,71 (s, 1H), 8,89-8,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,47-8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13-7,95 (m, 2H), 7,92-7,71 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H).

Ví dụ 296: 5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-3-ol.



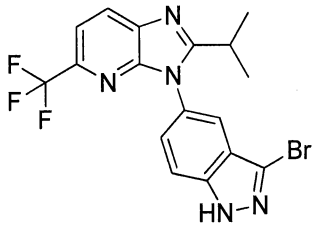
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế tương tự như Ví dụ 134 bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 5-amino-1H-inđazol-3-ol, và thay thế axit 2,2-đifloaxetic trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_8F_5N_5O$, 369,1; m/z tìm được, 370,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92-10,71 (s, 1H), 8,67-8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,83 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 12,16-11,94 (m, 1H), 7,39-7,14 (m, 1H).

Ví dụ 297: 6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



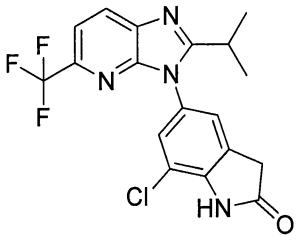
Hợp chất nêu đề mục này được thực hiện theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 6-aminoinđolin-2-on. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_3N_4O$, 358,1; m/z tìm được, 359,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,62 (s, J = 5,4 Hz, 2H), 2,08-1,84 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H).

Ví dụ 298: 3-(3-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



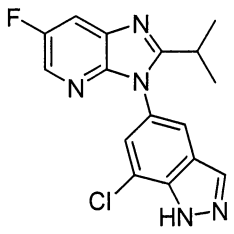
Hợp chất nêu đề mục này được thực hiện theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B bằng cách sử dụng 3-bromo-1H-inđazol-5-amin và 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}BrF_3N_5$, 423,0; m/z tìm được, 424,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,82 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 299: 7-clo-5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



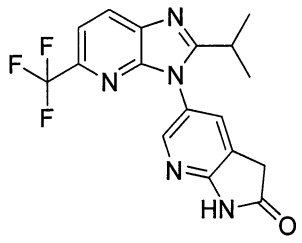
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_4O$, 394,1; m/z tìm được, 395,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20-8,14 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,21-3,09 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 300: 3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-flo-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



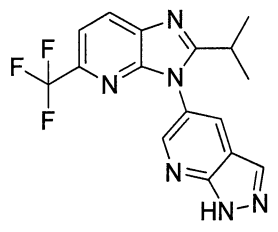
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}ClFN_5$, 329,1; m/z tìm được 330,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,27-2,90 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 301: 5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-*b*]pyriđin-2-on.



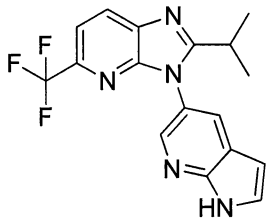
Hợp chất nêu đề mục này được thực hiện theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B bằng cách sử dụng 2-clo-3-nitro-6-(triflometyl)pyriđin và 5-amino-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2(3H)-on. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5O$, 361,1; m/z tìm được 362,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26-8,19 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Ví dụ 302: 2-isopropyl-3-(1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



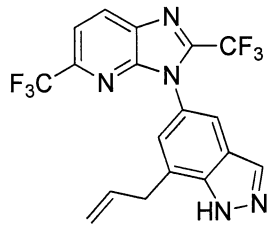
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}F_3N_6$, 346,1; m/z tìm được, 347,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Ví dụ 303: 2-isopropyl-3-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



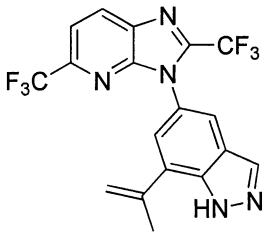
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z tìm được 346,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Ví dụ 304: 3-(7-alyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin..



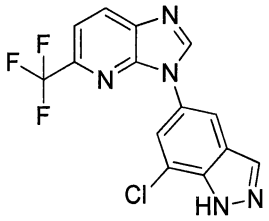
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 189. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{11}F_6N_5$, 411,1; m/z tìm được 412,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 – 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 – 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,89 – 7,74 (m, 2H), 6,17 – 6,00 (m, 1H), 7,66 – 7,55 (dt, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,18 – 5,02 (dt, J = 5,9, 1,5 Hz, 2H).

Ví dụ 305: 3-(7-(prop-1-en-2-yl)-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin..



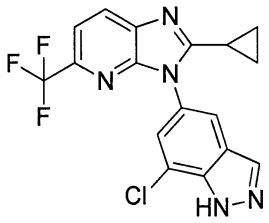
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 189. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{11}F_6N_5$, 411,1; m/z tìm được 412,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 1H), 5,65 – 5,54 (m, 2H), 2,34 – 2,20 (s, 3H).

Ví dụ 306: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 194. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7ClF_3N_5$, 337,0; m/z tìm được, 338,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

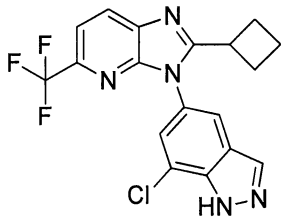
Ví dụ 307: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 197. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}ClF_3N_5$, 377,1; m/z tìm được, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,21

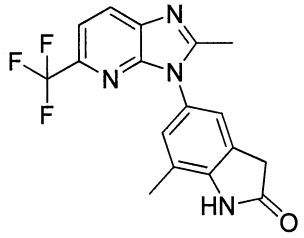
(d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H).

Ví dụ 308: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



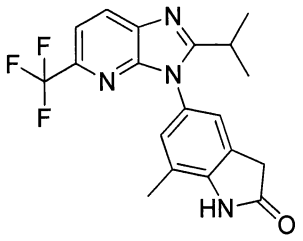
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 197. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_5$, 391,1; m/z tìm được 392,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,23 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H).

Ví dụ 309: 7-metyl-5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



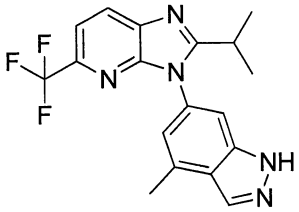
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_4O$, 346,1; m/z tìm được, 347,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 310: 5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.



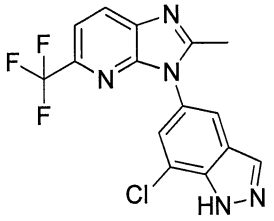
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,16 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ví dụ 311: 2-isopropyl-3-(4-metyl-1*H*-inđazol-6-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



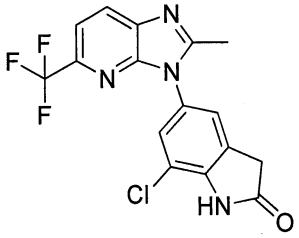
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z tìm được 360,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ví dụ 312: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



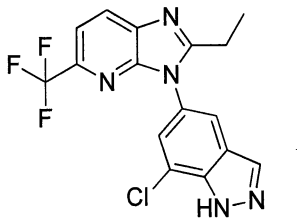
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,0; m/z tìm được, 352,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Ví dụ 313: 7-clo-5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



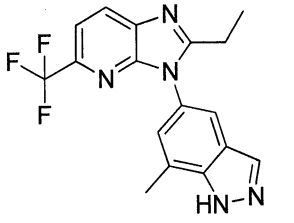
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}ClF_3N_4O$, 366,0; m/z tìm được, 367,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

Ví dụ 314: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}ClF_3N_5$, 365,1; m/z tìm được, 366,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,98-2,89 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 3H).

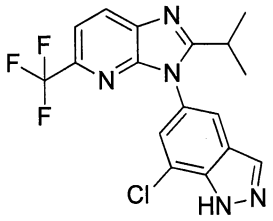
Ví dụ 315: 2-etyl-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198 từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z tìm được 346,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

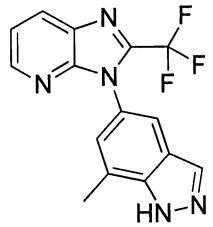
10,51 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,39-1,33 (m, 3H).

Ví dụ 316: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



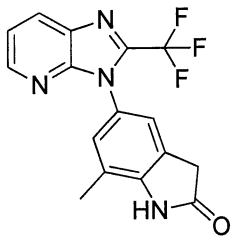
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1; m/z tìm được, 380,1[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 317: 3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



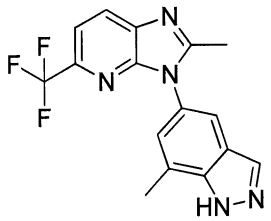
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 199. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z tìm được, 318,1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52-8,46 (m, 1H), 8,38-8,32 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,66 (s, 3H).

Ví dụ 318: 7-metyl-5-[2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on.



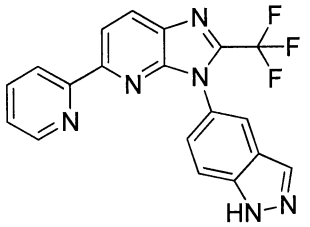
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 199. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z tìm được, 333,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) d 8,51-8,47 (m, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

Ví dụ 319: 2-metyl-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



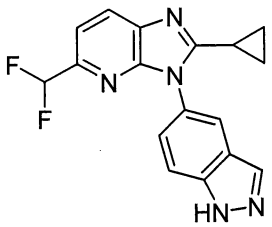
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 198. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; m/z tìm được, 332,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22-8,16 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Ví dụ 320: 3-(1*H*-inđazol-5-yl)-5-(2-pyriđyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



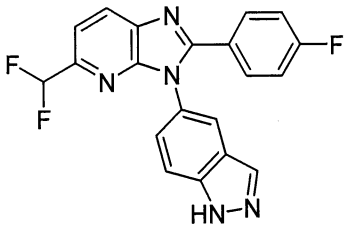
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 208 bằng cách sử dụng pyriđin-2-ylzinc(II) bromua trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{11}F_3N_6$, 380,1; m/z tìm được, 380,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H).

Ví dụ 321: 2-xyclopropyl-5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



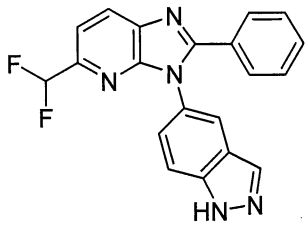
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 210. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_2N_5$, 325,1; m/z tìm được 326,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24-8,13 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 2,00-1,76 (m, 1H), 1,39 (dd, J = 4,5, 2,6 Hz, 2H), 1,13 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 2H).

Ví dụ 322: 5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 210. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}F_3N_5$, 379,1; m/z tìm được, 380,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,56 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,9, 8,4 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 55,5 Hz, 1H).

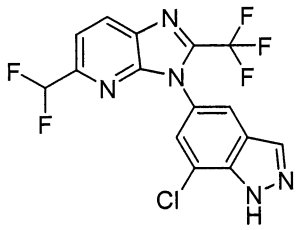
Ví dụ 323: 5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 210. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}F_2N_5$, 361,1; m/z tìm được, 362,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28

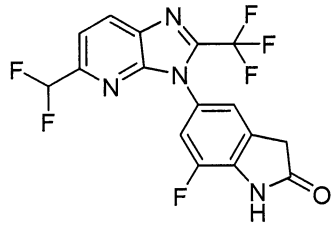
(d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 3H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 6,66 (t, J = 55,5 Hz, 1H).

Ví dụ 324: 3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



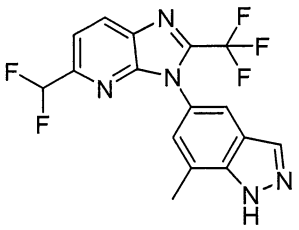
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 212. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_7ClF_5N_5$, 387,0; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,85 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 55,1 Hz, 1H).

Ví dụ 325: 5-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-flo-inđolin-2-on.



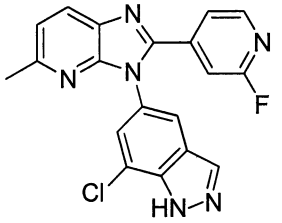
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 212. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8F_6N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,64 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 1,0 Hz, 2H).

Ví dụ 326: 5-(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



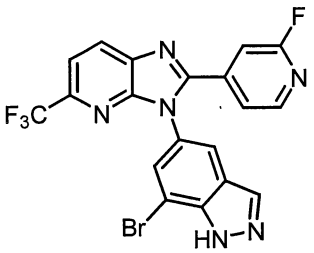
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 212. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}F_5N_5$, 367,1; m/z tìm được 368,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,63 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 2,73 – 2,52 (m, 3H).

Ví dụ 327: 3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 213. Hợp chất nêu đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (9 mg, 4,7 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}ClFN_6$, 378,1; m/z tìm được, 379,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

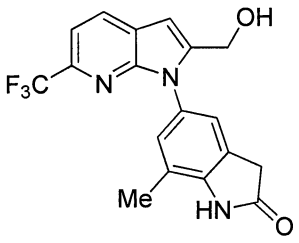
Ví dụ 328: 3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 217 bằng cách sử dụng N^2-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-6-

(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 54) trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_9BrF_4N_6$, 476,0; m/z tìm được, 477,0$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Axetonitril-d_3) δ 11,77 (br s, 1H), 8,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (dt, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H).

Ví dụ 329: 5-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on.



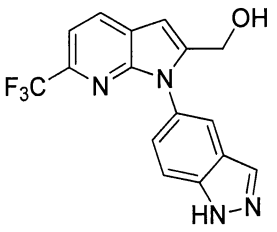
Bước A. 7-metyl-5-((3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on. Lọ thủy tinh sử dụng trong môi trường vi sóng 20 mL được bổ sung 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 23, 250 mg, 0,78 mmol), amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10, 127 mg, 0,782 mmol), chất tiền xúc tác thế hệ thứ ba BrettPhos Pd (70,9 mg, 0,0782 mmol), Cs_2CO_3 (764 mg, 2,35 mmol), và 1,4-đioxan (4 mL). Huyền phù thu được được loại khí bằng cách sục khí nitơ trong khi khuấy trong 5 phút. Lọ được đóng kín trong môi trường khí nitơ và được gia nhiệt đến 110°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi nồi đun và được làm mát đến 20°C, và sau đó phản ứng được phân bổ giữa EtOAc và amoni clorua chứa nước bão hòa. Các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô (Na_4SO4), được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 5 % metanol trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (155 mg, 45 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,92 (ddd, J = 11,7, 8,7, 3,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,90 - 1,49 (m, 6H).

Bước B: 7-metyl-5-(2-(((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Ống được đóng kín bằng thủy tinh chứa huyền phù 7-metyl-5-((3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)inđolin-2-on (150 mg, 0,337 mmol) trong THF khan (3,5 mL) được bổ sung

TBAF (1 M trong THF, 0,67 mL, 0,67 mmol). Ống được phun nhanh khí nitơ và được đóng kín trong môi trường nitơ. Ống được khuấy ở 100°C(quan sát được hồi lưu) trong 15 phút. Dung dịch phản ứng được phân bổ giữa EtOAc (50 mL) và nước. Pha hữu cơ được rửa thêm hai lần với nước, sau đó rửa một lần với nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 5 % metanol trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (45 mg, 30 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J = 11,1, 9,3, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dt, J = 10,1, 3,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,83 - 1,36 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67,23 (s).

Bước C. 5-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on. Huyền phù 7-metyl-5-(2-(((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on (45 mg, 0,10 mmol) trong MeOH (0,5 mL) được bổ sung axit clohyđric cô đặc (12 µL, 0,11 mmol). Phản ứng được đậy kín trong môi trường khí xung quanh và được khuấy ở 20°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân bổ giữa EtOAc (20 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (5 mL), và lớp chứa nước được tách chiết với EtOAc (tổng 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu đề mục này (39 mg, 100 %) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_3N_3O_2$, 361,1; m/z tìm được, 362,1 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67,28 (s). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ 330: (1-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanol.

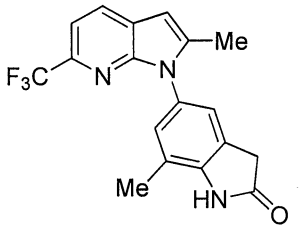


Bước A: N-(3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-amin. Dung dịch 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-

(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 23, 1,66 g, 2,59 mmol) trong toluen khan (55 mL) được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (474 mg, 0,518 mmol), XantPhos (600 mg, 1,04 mmol) và Cs_2CO_3 (4,73 g, 14,5 mmol) trong môi trường N_2. Sau 10 phút, 2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-amin (Chất trung gian 9, 1,37 g, 5,19 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. EtOAc và nước được bổ sung. Pha hữu cơ được phân tách và được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 5:95 EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (942 mg, 33 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{33}F_3N_4O_3Si$, 546,2; m/z tìm được 547,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,10 (s,1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,63 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 2H), 1,79 – 1,60 (m, 2H), 1,59 – 1,42 (m, 4H), 0,81 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B. (1-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanol. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 329, Bước B và C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,38 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Ví dụ 331: 7-metyl-5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



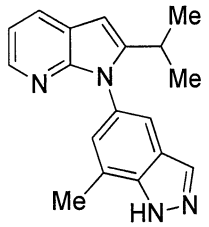
Bước A: 5-(2-(clometyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on. Lọ thủy tinh được bổ sung 5-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on (Ví dụ 329, 52 mg, 0,14 mmol), DCM (1,4 mL), *N*,*N*-điisopropyletylamin (50 µL, 0,29 mmol), và metanesulfonyl clorua (33 mg, 0,29 mmol). Phản ứng được đóng kín trong môi trường khí xung quanh và được khuấy ở 20°C. Sau 60 phút, metanesulfonyl clorua (16 mg, 0,14 mmol) được

bổ sung. Sau khi khuấy ở 20°C thêm 60 phút nữa, phản ứng được pha loãng với DCM (25 mL). Pha hữu cơ được rửa một lần với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (1 mL). Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu đề mục này (85 mg) dưới dạng chất rắn dạng bột màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_3O$, 379,1; m/z tìm được, 380,1$[M+H]^+$.

Bước B: 7-metyl-5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.

Bình đáy tròn chứa 5-(2-(clometyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on (85 mg, 0,22 mmol) trong môi trường nitơ được bổ sung Pd/C 10 % (24 mg, 0,022 mmol), sau đó bổ sung MeOH (4,5 mL). Bình được khuấy trong môi trường hyđro ở 20°C trong 16 giờ. Khi hoàn tất, bình phản ứng được thổi khí nitơ, và huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545 để loại bỏ các chất không tan, và được rửa với metanol (tổng 50 mL). Dung dịch lọc thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 5 % metanol trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (36 mg, 47 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_3N_3O$, 345,1; m/z tìm được 346,2 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67,11 (s). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 332: 5-(2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-1H-inđazol.

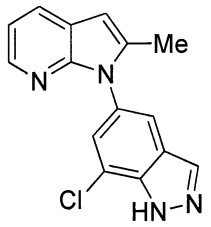


Bước A. 7-metyl-N-(3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin-2-yl)-1H-inđazol-5-amin. Ống thủy tinh đậy kín được bổ sung 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 35, 220 mg, 1,23 mmol), 7-metyl-1H-inđazol-5-amin (180 mg, 1,23 mmol), chất tiền xúc tác thế hệ thứ ba BrettPhos Pd (111 mg, 0,122 mmol), Cs_2CO_3 (1,20 g, 3,67 mmol), và 1,4-đioxan (6 mL). Huyền phù thu được được loại khí bằng cách sục khí nitơ trong khi khuấy trong 6 phút. Ống được đóng kín trong môi trường nitơ và được gia nhiệt đến 120°C trong dầu trong 48 giờ. Ống được làm mát đến 20°C, và chất tiền xúc tác thế hệ thứ ba BrettPhos Pd bổ sung (111 mg, 0,122 mmol) được thêm vào. Huyền phù thu được được loại khí lần

nữa bằng cách sục khí nitơ trong khi khuấy trong 6 phút trước khi đóng kín lại và gia nhiệt ở 120°C thêm 48 giờ nữa. Khi đó hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 20°C và được phân bổ giữa EtOAc (150 mL) và amoni clorua chứa nước (50 mL). Hỗn hợp thu được được tách chiết với EtOAc (50 mL). Hỗn hợp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 5 % metanol trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (132 mg, 37 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{18}N_4$, 290,2; m/z tìm được, 291,1$[M+H]^+$.

Bước B: 5-(2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-1H-inđazol. Lọ được bổ sung 7-metyl-N-(3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin-2-yl)-1H-inđazol-5-amin (235 mg, 0,809 mmol), vàng(III) clorua (24 mg, 0,081 mmol), và EtOH (16 mL) theo thứ tự. Lọ được đậy kín trong môi trường khí xung quanh và được khuấy ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng Teflon 0,45 µm và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 10 % metanol trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này, được tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo điều chế (95:5 đến 5:95 nước:axetonitril với tác nhân cải biến chứa nước amoni hyđroxit 20 mM) để tạo hợp chất nêu đề mục này (21 mg, 8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{18}N_4$, 290,2; m/z tìm được, 291,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,64 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 333: 1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin.

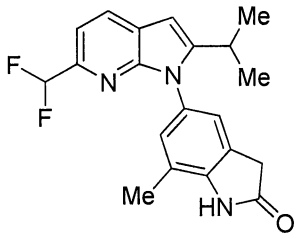


Bước A. 7-clo-5-(2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332, sau Bước A và B. Trong Bước A, sử dụng 7-clo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-amin (Chất trung gian 19) và 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 27). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{25}ClN_4OSi$, 412,1; m/z tìm được,

413,0[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8,21 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,99 – 0,94 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Bước B. 1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin. Ống được đóng kín chứa huyền phù 7-clo-5-(2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol (70 mg, 0,17 mmol) trong THF khan (1,4 mL) được bổ sung TBAF (1 M trong THF, 0,34 mL, 0,34 mmol). Ống được phun nhanh khí nitơ, được đóng kín và khuấy ở 100°C (quan sát được hồi lưu)trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được phân bổ giữa EtOAc (50 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (MgSO4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Cặn được nghiền nhỏ với ete đietyl để tạo hợp chất nêu đề mục này (7,1 mg, 15 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{11}ClN_4$, 282,1; m/z tìm được, 283,0[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,36 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

Ví dụ 334: 5-[6-(điflometyl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.



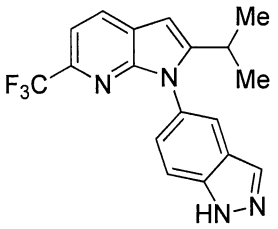
Bước A: 5-((6-(điflometyl)-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin-2-yl)amino)-7-metylinđolin-2-on. Ống đậy kín được bổ sung 2-clo-6-(điflometyl)-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 29, 91 mg, 0,396 mmol), 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10, 64 mg, 0,396 mmol), chất tiền xúc tác thế hệ thứ ba BrettPhos Pd (36 mg, 0,0396 mmol), Cs_2CO_3 (387 mg, 1,19 mmol), 1,4-đioxan (4,1 mL) theo trình tự. Huyền phù thu được được loại khí bằng cách sục khí nitơ trong khi khuấy trong 4 phút. Ống được đóng kín trong môi trường nitơ và được gia nhiệt đến 110°C trong dầu trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 20°C, và được phân bổ giữa EtOAc (20 mL) và amoni clorua chứa nước (20 mL). Pha nước được tách chiết với EtOAc (4 X 80 mL). Hỗn hợp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và cô đặc.

Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 5 % metanol trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (40 mg, 28 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}F_2N_3O$, 355,2; m/z tìm được, 356,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-[6-(điflometyl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.

Ống thủy tinh đậy kín chứa huyền phù 5-((6-(điflometyl)-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin-2-yl)amino)-7-metylinđolin-2-on (50 mg, 0,14 mmol) trong tetrahyđrofuran khan (2,5 mL) được bổ sung TBAF (1 M trong THF, 0,28 mL, 0,28 mmol). Ống được phun nhanh khí nitơ, được đóng kín và khuấy ở 100°C (quan sát được sự hồi lưu) trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được phân bổ giữa EtOAc (40 mL) và amoni clorua chứa nước bão hòa (10 mL). Pha hữu cơ được làm khô (MgSO4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, metanol 0 % đến 10 % trong DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (15,5 mg, 29 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}F_2N_3O$, 355,1; m/z tìm được, 356,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,57 (t, J = 55,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,07 – 2,93 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -112,87 (d, J = 55,7 Hz).

Ví dụ 335: 1-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-6-(trifluometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.

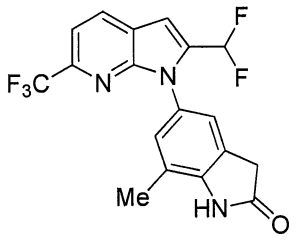


Bước A: *N*-(3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-amin. Tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi(0) (214 mg, 0,234 mmol), XantPhos (270 mg, 0,468 mmol) và Cs_2CO_3 (2,13 g, 6,546 mmol) được thêm vào dung dịch 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 32, 597 mg, 1,205 mmol) trong toluen khan (25 mL) trong khi sục khí nitơ. Sau 10 phút, 2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-amin (Chất trung gian 9, 615 mg, 2,338 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. EtOAc và nước được bổ sung. Pha hữu cơ được phân tách, được làm khô ($MgSO_4$),

được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2; 0:100 đến 5:95 EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (597 mg, 52 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}F_3N_4OSi$, 474,2; m/z tìm được, 474,9$[M+H]^+$.

Bước B: 1-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-6-(trifluometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin. Ống thủy tinh được đóng kín chứa huyền phù N-(3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-inđazol-5-amin (597 mg, 0,629 mmol) trong tetrahyđrofuran khan (10,3 mL) được bổ sung TBAF (1 M trong THF, 2,5 mL, 2,5 mmol). Ống được đóng kín trong môi trường khí nitơ và được khuấy ở 110°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được phân bổ giữa EtOAc và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (MgSO4), được lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 35 % EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (79 mg, 36 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_4$, 344,1; m/z tìm được, 345,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H), 8,23 – 8,15 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,97 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 336: 5-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.

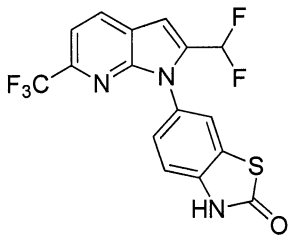


Bước A: 1-(7-metyl-2-oxoinđolin-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbalđehyt. Bình đáy tròn chứa 5-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on (Ví dụ 329, 310 mg, 0,858 mmol) được bổ sung Dess-Martin periodinane (728 mg, 1,72 mmol), tiếp theo là DCM (6 mL). Bình được đóng kín trong môi trường khí xung quanh và được khuấy ở 20°C trong 60 phút. Phản ứng được dập tắt bằng cách thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (25 mL) và natri thiosulfat chứa nước 10 % (25 mL). Hỗn hợp hai pha được khuấy mạnh trong 2 giờ, các pha được phân tách, và pha nước được tách chiết thêm một lần nữa với DCM. Hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa một lần với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc để tạo hợp chất nêu đề mục này (295 mg, 96 %),

dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{12}F_3N_3O_2$, 359,1; m/z tìm được, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64,88 (s).

Bước B: 5-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on. Bình chứa 1-(7-metyl-2-oxoinđolin-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbalđehyt (60 mg, 0,17 mmol) trong môi trường nitơ được bổ sung DCM khan (3 mL), và hỗn hợp phản ứng được loại khí. Bình được làm mát đến 0°C và DAST (0,11 mL, 0,84 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt trong 30 giây. Sau 1 phút, bình được lấy ra khỏi bể làm lạnh và được làm ấm đến 20°C trong môi trường nitơ. Sau 2 giờ, bình được làm ấm đến 30°C trong bể điều nhiệt trong 3 giờ nữa. Phản ứng được dập tắt bằng cách đổ lên đá băng (20 mL) và được tách chiết với DCM (tổng 10 mL). Hỗn hợp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và cô đặc. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 5 % MeOH trong DCM), tạo được hợp chất nêu đề mục này được tinh chế thêm (TLC silica gel điều chế, hai đĩa 20 cm x 20 cm, có độ dày 0,5 mm, 95:5 DCM/MeOH) để tạo hợp chất nêu đề mục này (11 mg, 17 %) dưới dạng chất rắn có màu nâu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{12}F_5N_3O$, 381,1; m/z tìm được, 382,0 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67,66 (s), -114,82 (d, J = 52,7 Hz). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 3H), 6,87 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ 337: 6-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on.



Bước A: 6-((3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)amino)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Dung dịch 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 23, 595 mg, 1,75 mmol) trong toluen khan (19 mL) được bổ sung $Pd(dba)_3$ (160 mg, 0,175 mmol), XantPhos (203 mg,

0,350 mmol) và Cs_2CO_3 (1,60 g, 4,90 mmol) trong môi trường nitơ. Sau 10 phút, 6-amino-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (Chất trung gian 16, 519 mg, 1,75 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Khi hoàn tất, EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được phân tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và cô đặc. Tinh chế (FCC, SiO_2; 0:100 đến 5:95 EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (971 mg, 71 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4SSi$ 579,2, m/z tìm được 580,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 4H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,62 (m, 4H), 0,97 – 0,89 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

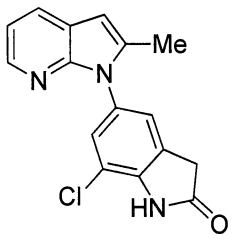
Bước B: 6-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế Chất trung gian 63, Bước B và C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}F_3N_3O_2S$ 365,0, m/z tìm được 365,9 $[M+H]^+$.

Bước C: 1-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbalđehyt.Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 336, Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8F_3N_3O_2S$, 363,0; m/z tìm được, 363,7$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Bước D: 6-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on. Dung dịch 1-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol-6-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbalđehyt (65 mg, 0,14 mmol) trong DCM khan (1,4 mL) ở 0°C được bổ sung Deoxo-Fluor® (dung dịch 50 % trong toluen, 0,16 mL, 0,35 mmol). Sau 1 phút, dung dịch làm lạnh được lấy đi và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Sau đó nhiệt độ phản ứng tăng lên 40°C, và Deoxo-Fluor® bổ sung (dung dịch 50 % trong toluen, 0,16 mL, 0,35 mmol) được thêm vào theo từng lô từ 12 đến 16 giờ một lần đến khi tất cả nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hết. Hỗn hợp được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết

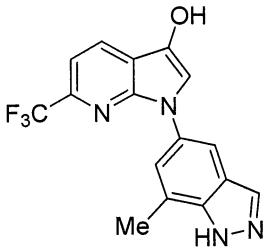
với DCM. Lớp hữu cơ được rửa với nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 70:30 EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (16 mg, 28 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8F_5N_3OS$, 385,0; m/z tìm được, 385,9$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,68 (t, J = 53,6 Hz, 1H).

Ví dụ 338: 7-clo-5-(2-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332, Bước A, sử dụng 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 27) và 5-amino-7-cloinđolin-2-on (Chất trung gian 18). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}ClN_3O$, 297,1; m/z tìm được, 298,0$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (dd, J = 3,9, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 6,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ 339: 1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-ol.



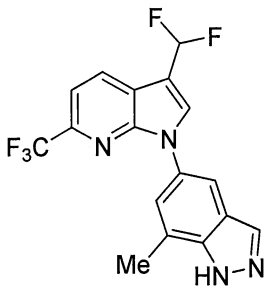
Bước A: 1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-carbalđehyt. 1-(7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-carbalđehyt (Chất trung gian 64, 124 mg, 0,261 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL) và TFA (1 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 100:0, EtOAc:Hex) tạo được hợp chất nêu

đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (61 mg, 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_3N_4O$, 344,1; m/z tìm được, 345,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-yl format. Dung dịch 1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđine-3-carbalđehyt (68 mg, 0,20 mmol) trong DCM (4 mL) được bổ sung *m*CPBA (85 mg, 0,49 mmol) một lần, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phần bổ sung *m*CPBA (85 mg, 0,49 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Sau đó phản ứng được pha loãng với $Na_2SO_3$10 % (5 mL) và được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (49 mg, 68 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_3N_4O_2$, 360,1; m/z tìm được, 361,1 $[M+H]^+$.

Bước C: 1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-ol. Dung dịch 1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-yl format (40 mg, 0,11 mmol) trong MeOH (1 mL) được bổ sung Na_2CO_3 (12 mg, 0,11 mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 phút. Hỗn hợp được dập tắt với axit xitric 2 % (5 mL) và được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 50:50, EtOAc:DCM) tạo được hợp chất nêu đề mục này (18,5 mg, 28 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z tìm được, 333,1$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13-7,95 (m, 1,5H), 7,95-7,75 (m, 1,5H), 7,61 (t, J = 1,6 Hz, 0,5H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 0,5H), 2,64 (s, 3H).

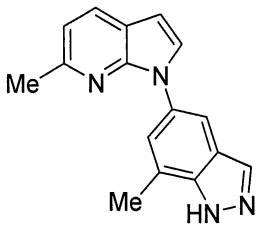
Ví dụ 340: 3-(điflometyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Bước A: 5-(3-(điflometyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol. Dung dịch 1-(7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-carbalđehyt (Chất trung gian 64, 50 mg, 0,10 mmol) trong DCM khan (20 mL) được bổ sung DAST (105 µL, 0,78 mmol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến 0°C và được dập tắt từ từ với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (5 mL). Hỗn hợp thu được được tách chiết với DCM (3 x 5 mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 25:75, EtOAc:Hex) tạo được hợp chất nêu đề mục này (31 mg, 59 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{25}F_5N_4OSi$, 496,2; m/z tìm được, 497,1$[M+H]^+$.

Bước B: 3-(điflometyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin. Dung dịch 5-(3-(điflometyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol (31 mg, 0,062 mmol) trong TBAF (1,0 M trong THF, 0,25 mL) được khuấy ở 65°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước muối (5 mL) và được tách chiết với EtOAc (3 x 5 mL). Các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 50:50, EtOAc/hexan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (7,5 mg, 33 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_5N_4$, 366,1; m/z tìm được 367,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 56,6, 55,4 Hz, 1H), 2,87 – 2,37 (m, 3H).

Ví dụ 341: 6-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.

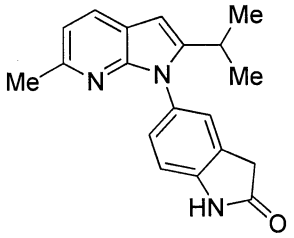


Bước A: 7-metyl-5-(6-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol. Hỗn hợp 5-bromo-7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol (Chất trung gian 13, 0,25 mL, 0,76 mmol), 6-metyl-

1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (100 mg, 0,76 mmol), [Pd(II)(π -xinamyl)Cl]$_2$ (24 mg, 0,045 mmol), BippyPhos (47 mg, 0,091 mmol), và natri *tert*-butylat (105 mg, 1,06 mmol) trong 1,4-đioxan (5 mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 180°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O và được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 20:80, EtOAc:Hex) tạo được hợp chất nêu đề mục này (251 mg, 85 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}N_4OSi$, 392,2; m/z tìm được, 393,2$[M+H]^+$.

Bước B: 6-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin. Dung dịch 7-metyl-5-(6-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol (250 mg, 0,637 mmol) trong TFA (1 mL) và DCM (2 mL) được khuấy trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi và cặn được bazơ hóa bằng NH_3 2M trong MeOH (2 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 1 giờ và các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0:100 đến 100:0, EtOAc:Hex) tạo được hợp chất nêu đề mục này (39,5 mg, 24 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{14}N_4$, 262,1; m/z tìm được, 263,1$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,55 (t, J = 0,8 Hz, 3H).

Ví dụ 342: 5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.

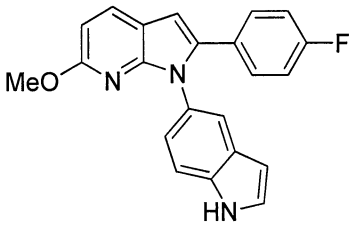


Bước A: 1-(1H-inđol-5-yl)-2-isopropyl-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin. Dung dịch 2-bromo-6-metyl-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 28, 630 mg, 2,65 mmol), *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11, 799 mg, 3,44 mmol), [Pd(II)(π -xinamyl)Cl]$_2$ (27 mg, 0,053 mmol), và kali *tert*-butylat (890 mg, 7,94 mmol) trong toluen khan (31 mL) được bổ sung DavePhos (26 mg, 0,066 mmol). Dung dịch được hồi lưu ở 110°C trong 18 giờ, sau đó được làm mát đến 20°C. Phản ứng được pha loãng với EtOAc, được lọc qua miếng Celite® 545, và được cô đặc *trong chân*

không. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 60 % EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (170 mg, 22 %) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước B: 5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Dung dịch 1-(1H-inđol-5-yl)-2-isopropyl-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin (170 mg, 0,59 mmol) trong nước được khử ion hóa (0,5 mL) và axit axetic băng (5 mL) được bổ sung pyriđinium tribromua (188 mg, 0,587 mmol). Dung dịch được khuấy ở 80°C trong 24 giờ, sau đó được làm mát đến 20°C. Dung dịch được đổ vào $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (50 mL) và được tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước, nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 80 % EtOAc/ heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này được tinh chế lại (HPLC pha đảo điều chế, građien từ 57 % dung dịch NH_4CO_3H 10 mM có độ pH 9 trong nước, 43 % dung dịch CH_3CN đến 40 % dung dịch NH_4CO_3H 10 mM có độ pH 9 trong nước, 60 % CH_3CN) để tạo hợp chất nêu đề mục này (16 mg, 9 %) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{19}N_3O$, 305,2; m/z tìm được, 306,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (br. s, 1H), 7,79 (d, J=7,80 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, J=8,09, 2,02 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,09 Hz, 1H), 6,95 (d, J=7,80 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,89 (hept, J=6,9 Hz, 1H), 2,34-2,45 (m, 3H), 1,15 (d, J=6,94 Hz, 6 H).

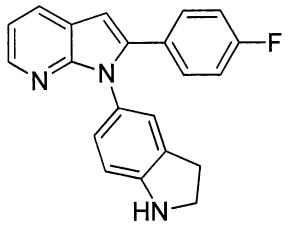
Ví dụ 343: 2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Dung dịch 2-bromo-3-((4-flophenyl)etynyl)-6-metoxypyriđin (Chất trung gian 44, 531 mg, 0,867 mmol) trong toluen khan (9 mL) được bổ sung XPhos (83 mg, 0,17 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (79 mg, 0,088 mmol), và kali *tert*-butylat (292 mg, 2,60 mmol). Sau 10 phút, *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11, 201 mg, 0,867 mmol) được bổ sung. Dung dịch thu được được hồi lưu ở 100°C trong 3 giờ, sau đó được làm mát đến 20°C. Phản ứng được phân bổ giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách, được làm khô (MgSO4), được lọc và cô đặc *trong chân không*, không cần khử bảo vệ. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 30 % EtOAc/heptan) tạo được hợp chất

nêu đề mục này (60 mg, 19 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}FN_3$, 357,1; m/z tìm được, 358[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 344: 2-(4-flophenyl)-1-inđolin-5-yl-pyrolo[2,3-b]pyriđin.

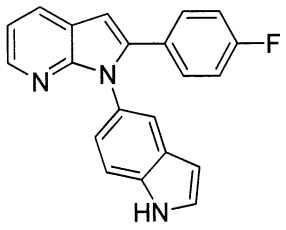


Bước A: *tert*-Butyl 5-(2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-1-carboxylat. Dung dịch 2-bromo-3-((4-flophenyl)etynyl)pyriđin (Chất trung gian 42, 340 mg, 1,23 mmol) trong toluen khan (15 mL) được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (113 mg, 0,123 mmol), XPhos (117 mg, 0,246 mmol) và kali *tert*-butylat (414 mg, 3,69 mmol) trong môi trường N_2. Sau 10 phút, *tert*-butyl 5-aminoinđolin-1-carboxylat (Chất trung gian 12, 519 mg, 1,75 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. EtOAc và nước được bổ sung. Pha hữu cơ được phân tách và được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc. Tinh chế (FCC, SiO_2; 0:100 đến 30:70, EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (330 mg, 62 %).

Bước B: 2-(4-flophenyl)-1-inđolin-5-yl-pyrolo[2,3-b]pyriđin. Bình được đổ *tert*-butyl 5-(2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-1-carboxylat (330 mg, 0,77 mmol) được bổ sung HCl (dung dịch 4 M trong 1,4-đioxan, 2 mL, 8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 15 phút. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*, đồng sôi với toluen một vài lần. Cặn được xử lý với dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước đến khi đạt độ pH > 7, sau đó được tách chiết với DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO4), được lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 10 % EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (157 mg, 63 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}FN_3$, 329,1; m/z tìm được, 330[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 – 8,27 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,05 (s,

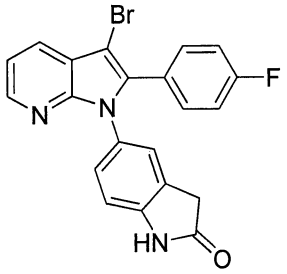
1H), 6,97 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H).

Ví dụ 345: 2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Dung dịch 2-(4-flophenyl)-1-inđolin-5-yl-pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 344, 150 mg, 0,46 mmol) trong toluen (10 mL) được thêm mangan đioxit (79 mg, 0,91 mmol). Huyền phù được khuấy ở 80°C trong 3 giờ, sau đó được làm mát đến 20°C. Huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545 và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 20 % EtOAc trong DCM), tạo được hợp chất nêu đề mục này được nghiền nhỏ với ete điisopropyl để tạo hợp chất nêu đề mục này (57 mg, 36 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}FN_3$, 327,1; m/z tìm được, 328$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,31 (m, 4H), 7,21 – 7,05 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,46 (s, 1H).

Ví dụ 346: 5-[3-bromo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.

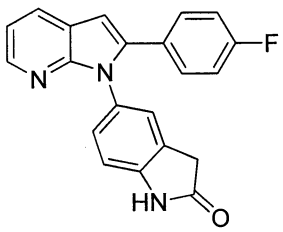


Bước A: 3,3-đibromo-5-(3-bromo-2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Dung dịch 2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 345, 157 mg, 0,480 mmol) trong *t*-BuOH (14 mL) được bổ sung pyriđinium tribromua (512 mg, 1,44 mmol) theo từng phần. Khuấy dung dịch thu được ở 20°C trong 2,5 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn được pha loãng với EtOAc và được rửa với nước. Pha nước được tách chiết lần nữa với EtOAc, và hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc *trong chân*

không để tạo hợp chất nêu đề mục này (278 mg, 100 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

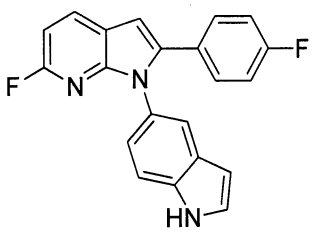
Bước B. 5-[3-bromo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on. Dung dịch 3,3-đibromo-5-(3-bromo-2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on (278 mg, 0,48 mmol) trong axit axetic băng (5 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung bột kẽm (314 mg, 4,8 mmol). Khuấy huyền phù thu được ở 20°C trong 30 phút, sau đó lọc qua miếng Celite® 545 và cô đặc *trong chân không*. Cặn được pha loãng với EtOAc và được rửa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Pha hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 50 % EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (88 mg, 43 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}BrFN_3O$, 421,0; m/z tìm được, 422$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,00 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H).

Ví dụ 347: 5-[2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



Dung dịch 5-[3-bromo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on (Ví dụ 346, 81 mg, 0,19 mmol) trong MeOH (5 mL) và TEA (27 µL, 0,19 mmol) trong môi trường nitơ được bổ sung Pd/C 10 % (10 mg). Bình được khuấy trong môi trường hyđro ở 20°C. Sau 16 giờ, phản ứng được thổi khí nitơ. Huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545, và dung dịch lọc thu được được cô đặc. Cặn được xử lý với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết với DCM. Pha hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tái kết tinh trong axetonitril để tạo hợp chất nêu đề mục này (26 mg, 39 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}FN_3O$, 343,1; m/z tìm được, 344$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,29 – 7,12 (m, 4H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 3,53 (s, 2H).

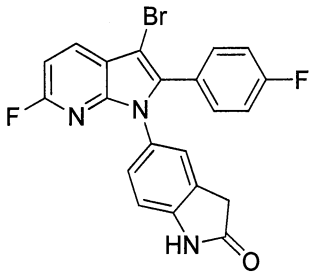
Ví dụ 348: 6-flo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Bước A: *N*-(6-flo-3-((4-flophenyl)etynyl)pyriđin-2-yl)-1H-inđol-5-amin. Dung dịch 2-bromo-6-flo-3-((4-flophenyl)etynyl)pyriđin (Chất trung gian 45, 484 mg, 1,23 mmol) trong toluen khan (51 mL) được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (2,80 g, 4,76 mmol), XPhos (454 mg, 0,952 mmol) và Cs_2CO_3 (4,65 g, 14,3 mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau 10 phút, *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11, 1,11 g, 4,76 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và EtOAc và nước được bổ sung. Pha hữu cơ được phân tách, làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và cô đặc, tinh chế (FCC, SiO_2; 0:100 đến 10:90 EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (1,60 g,75 %).

Bước B: 6-flo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin. Ống được đậy kín chứa huyền phù *N*-(6-flo-3-((4-flophenyl)etynyl)pyriđin-2-yl)-1H-inđol-5-amin (1,60 g, 3,59 mmol) trong THF khan (29 mL) được bổ sung TBAF (1 M trong THF, 7,2 mL, 7,2 mmol). Ống được phun nhanh khí nitơ và được đóng kín trong môi trường nitơ. Ống được khuấy ở 110°C trong 90 phút. Dung dịch phản ứng được phân bổ giữa EtOAc và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (MgSO4), được lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 % đến 20 % EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (344 mg, 28 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}F_2N_3$, 345,1. m/z tìm được 346 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 3H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

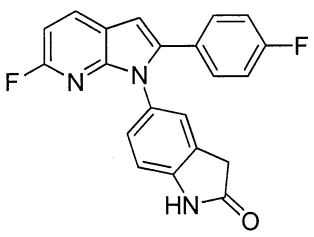
Ví dụ 349: 5-[3-bromo-6-flo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



Bước A: 3,3-đibromo-5-(3-bromo-6-flo-2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Dung dịch 6-flo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 348, 100 mg, 0,290 mmol) trong *tert*-butanol (2,8 mL) được bổ sung pyriđinium tribromua (309 mg, 0,869 mmol) theo từng phần. Khuấy dung dịch thu được ở 20°C trong 15 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn được pha loãng với EtOAc và được rửa với nước. Pha nước được tách chiết lần nữa với EtOAc, và các pha hỗn hợp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (173 mg, 100 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

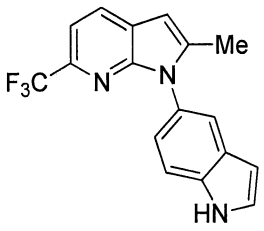
Bước B: 5-(3-bromo-6-flo-2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Dung dịch 3,3-đibromo-5-(3-bromo-6-flo-2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on (173 mg, 0,48 mmol) trong axit axetic băng (3 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung bột kẽm (190 mg, 2,90 mmol). Khuấy huyền phù thu được ở 20°C trong 60 phút, sau đó lọc qua miếng Celite® 545 và cô đặc *trong chân không*. Cặn được pha loãng với EtOAc và được rửa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Pha hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 50 % EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (53 mg, 42 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}BrF_2N_3O$, 439,0; m/z tìm được, 440,0$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 2H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H).

Ví dụ 350: 5-[6-flo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 347, sử dụng 5-(3-bromo-6-flo-2-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on (Ví dụ 349). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}F_2N_3O$, 361,1; m/z tìm được, 362$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,25 – 7,11 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H).

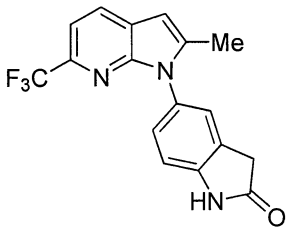
Ví dụ 351: 1-(1H-inđol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;



Bước A: (1-(1H-inđol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanol. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 337, Bước A-B, bắt đầu với 2-clo-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 23) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_3N_3O$ 331,1; m/z tìm được 331,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 4H), 7,10 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,36 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,4 Hz, 2H).

Bước B: 1-(1H-inđol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 331, Bước A-B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_3N_3$, 315,1; m/z tìm được, 316,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 4H), 7,06 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Ví dụ 352: 5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



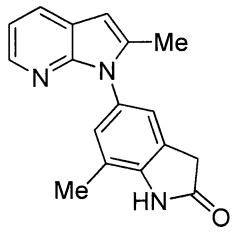
Bước A: 3,3-đibromo-5-(3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Dung dịch 1-(1H-inđol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 351, 120 mg, 0,320 mmol) trong *t*-butanol (10 mL) được bổ sung pyriđinium tribromua (341 mg, 0,959 mmol) theo từng phần. Khuấy dung dịch thu được ở 20°C trong 2,5 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn được pha loãng với EtOAc và được rửa với nước. Pha nước được tách chiết lần nữa với EtOAc, và hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc *trong chân không* để tạo hợp chất nêu đề mục này (182 mg, 100 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: 5-(3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Dung dịch 3,3-đibromo-5-(3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on (181 mg, 0,319 mmol) trong axit axetic băng (3,3 mL) trong môi trường nitơ được bổ sung bột kẽm (208 mg, 3,19 mmol). Khuấy huyền phù thu được ở 20°C trong 30 phút, sau đó lọc qua miếng Celite® 545 và cô đặc *trong chân không*. Cặn được pha loãng với EtOAc và được rửa với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Pha hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 40 % EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này (27 mg, 21 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước C: 5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on. Bình đáy tròn chứa dung dịch 5-(3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on (27 mg, 0,066 mmol) trong metanol (1,7 mL) và TEA (9,2 µL, 0,066 mmol) trong môi trường nitơ được bổ sung Pd/C 10 % (3,5 mg). Bình được khuấy trong môi trường hyđro ở 20°C. Sau 16 giờ, phản ứng được thổi khí nitơ. Huyền phù được lọc qua miếng Celite® 545, và dung dịch lọc thu được được cô đặc. Cặn được xử lý với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết với DCM. Pha hữu cơ được tách, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, 0 đến 70 % EtOAc/heptan) tạo được hợp chất nêu đề mục này

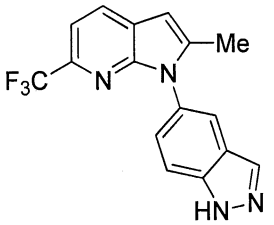
(11,5 mg, 52 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_3N_3O$ 331,1; m/z tìm được, 332,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ví dụ 353: 7-metyl-5-(2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



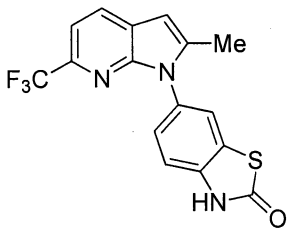
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 331, bắt đầu với 5-(2-(hyđroxymetyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 63). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}N_3O$, 277,1; m/z tìm được, 278,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ví dụ 354: 5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1H-inđazol.



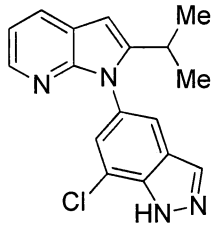
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 331, sử dụng (1-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanol (Ví dụ 330). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 355: 6-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on.



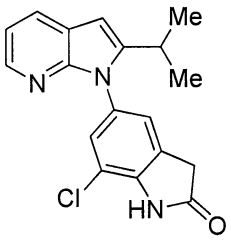
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 331, sử dụng 6-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (Ví dụ 337, sản phẩm từ Bước B). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 356: 1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 35) và 7-clo-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}ClN_4$, 310,1; m/z tìm được, 311,1$[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,06-2,96 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

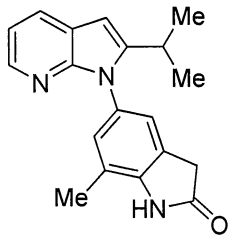
Ví dụ 357: 7-clo-5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A sử dụng 2-clo-3-(3-metylbut-1-

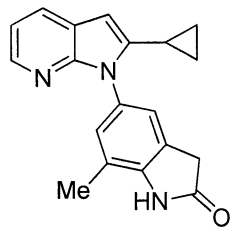
yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 35) và 5-amino-7-cloinđolin-2-on (Chất trung gian 18). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}ClN_3O$, 325,1; m/z tìm được 326,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,04 – 2,94 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 358: 5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 35) và 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{19}N_3O$, 305,2; m/z tìm được, 306,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,06 – 2,93 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

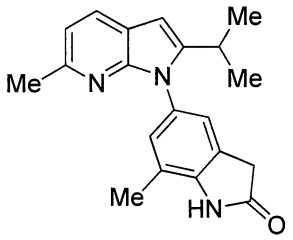
Ví dụ 359: 5-(2-xyclopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(xyclopropyletynyl)pyriđin (Chất trung gian 36) và 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_3O$, 303,1; m/z tìm được, 304,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03 – 7,99 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,91 – 7,85 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 – 7,04

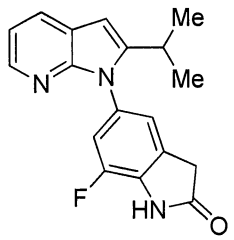
(dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 0,93 – 0,87 (ddd, J = 8,3, 6,5, 4,1 Hz, 2H), 0,82 – 0,76 (m, 2H).

Ví dụ 360: 5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on.



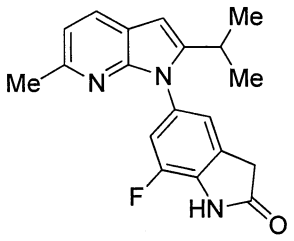
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A, sử dụng 2-bromo-6-metyl-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 28) và 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_3O$, 319,2; m/z tìm được, 320,3$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,99 - 2,85 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 361: 7-flo-5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



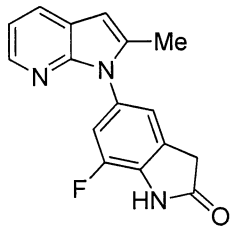
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A, sử dụng 5-amino-7-floinđolin-2-on (Chất trung gian 17) và 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 35). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{16}FN_3O$, 309,1; m/z tìm được, 310,2 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -134,17 (d, J = 10,6 Hz). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,45 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 362: 7-flo-5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



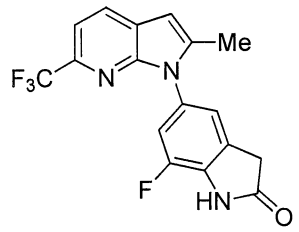
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A, sử dụng 5-amino-7-floinđolin-2-on (Chất trung gian 17) và 2-bromo-6-metyl-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 28). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}FN_3O$, 323,1; m/z tìm được, 324,1[M+H]$^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -134,38 (d, J = 10,7 Hz). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,03 – 2,90 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 363: 7-flo-5-(2-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



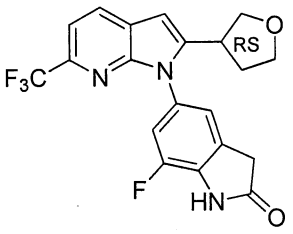
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A, sử dụng 5-amino-7-floinđolin-2-on (Chất trung gian 17) và 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 27). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}FN_3O$, 281,1; m/z tìm được, 282,0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (dd, J = 3,9, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 3H), 6,35 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 364: 7-flo-5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



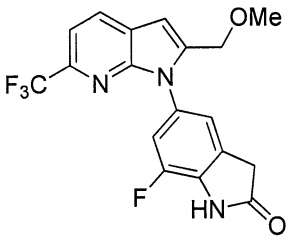
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 26) và 5-amino-7-floinđolin-2-on (Chất trung gian 17). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_4N_3O$, 349,1; m/z tìm được, 350,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 365: (*RS*)-7-flo-5-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



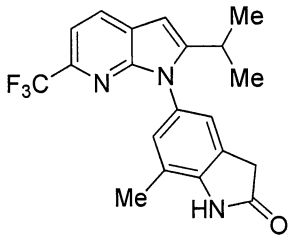
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-((tetrahyđrofuran-3-yl)etynyl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 30) và 5-amino-7-floinđolin-2-on (Chất trung gian 17). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}F_4N_3O_2$, 405,1; m/z tìm được 406,0 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65,69 (s), -131,48 (d, *J* = 10,0 Hz). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,07 – 3,99 (td, *J* = 8,3, 5,3 Hz, 1H), 4,00 – 3,92 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 3,92 – 3,83 (dt, *J* = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (dd, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 3,65 – 3,64 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (dt, *J* = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (dq, *J* = 12,4, 7,5 Hz, 1H).

Ví dụ 366: 7-flo-5-[2-(metoxymetyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



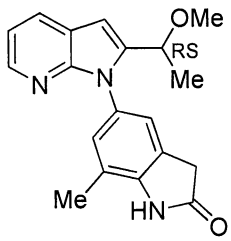
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334, trong Bước A, sử dụng 5-amino-7-floinđolin-2-on (Chất trung gian 17) và 2-clo-3-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 31). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_4N_3O_2$, 379,1; m/z tìm được, 380,1$[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67,43 (s), -134,62 (d, J = 10,7 Hz). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,67 (br. s., 1H), 3,31 (s, 3H).

Ví dụ 367: 5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 32) và 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}F_3N_3O$ 373,1; m/z tìm được, 374,3 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -63,84 (s). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,22 - 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

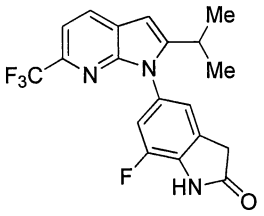
Ví dụ 368: (*RS*)-5-[2-(1-metoxyetyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(3-metoxybut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 37) và 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian

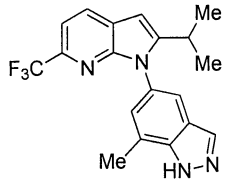
10). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{19}N_3O_2$, 321,1; m/z tìm được, 322,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12 – 8,07 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05 – 8,01 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,64 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,48 – 4,40 (qd, J = 6,5, 0,7 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 369: 7-flo-5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 32) và 5-amino-7-floinđolin-2-on (Chất trung gian 17). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_4N_3O$, 377,1; m/z tìm được 378,1 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67,17(s), -134,25 (d, J = 10,6 Hz). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 - 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,59 - 6,0 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,13 - 2,99 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,31 - 1,22 (d, 6H).

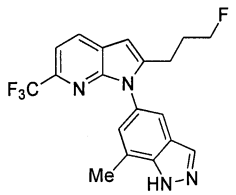
Ví dụ 370: 2-isopropyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 32) và 7-metyl-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_4$, 358,1; m/z tìm được 359,3 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67,11 (s). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 – 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13

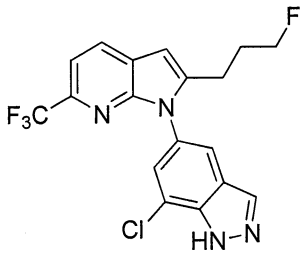
(s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,13 – 2,96 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,27 – 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 371: 2-(3-flopropyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



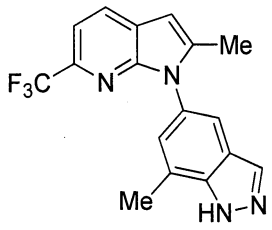
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(5-flopent-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 24) và 7-metyl-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}F_4N_4$, 376,1. m/z tìm được 377,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 8,14 – 8,07 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (dq, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 47,1, 5,9 Hz, 2H), 2,81 – 2,72 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 2H).

Ví dụ 372: 1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-flopropyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



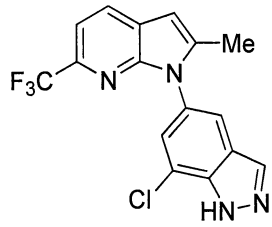
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(5-flopent-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 24) và 7-clo-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_4$, 396,1; m/z tìm được, 397,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 8,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,21 (td, J = 47,1, 6,5 Hz, 2H), 2,61-2,57 (m, 2H), 1,87 – 1,69 (m, 2H).

Ví dụ 373: 2-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



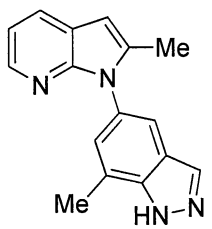
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 26) và 7-metyl-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_4$, 330,1. m/z tìm được 331,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,34 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ví dụ 374: 1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 26) và 7-clo-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}ClF_3N_4$, 350,1; m/z tìm được, 351 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

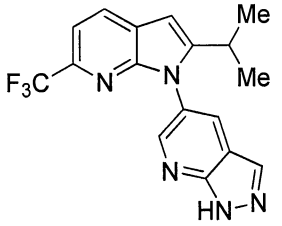
Ví dụ 375: 2-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334. Trong Bước A, 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)pyriđin

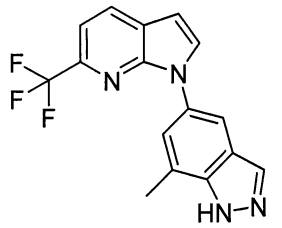
(Chất trung gian 27) và 7-metyl-1H-inđazol-5-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{14}N_4$, 262,1; m/z tìm được, 263,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 – 8,27 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ví dụ 376: 5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 335, trong Bước A, sử dụng 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 32) và 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-amin (Chất trung gian 20). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z tìm được, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,03 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,03 – 2,88 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

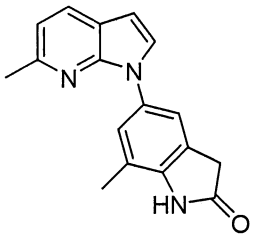
Ví dụ 377: 1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Phospho oxyclorua (103 µL, 1,10 mmol) được bổ sung theo từng giọt vào DMF (2 mL) ở 0°C và được khuấy trong 10 phút. 7-metyl-5-(6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2H-inđazol (Chất trung gian 64, sản phẩm từ Bước A, 350 mg, 0,784 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, sau đó ở 50°C trong 15 phút, sau đó được để yên ở 0°C qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy lần nữa ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào nước; hỗn hợp

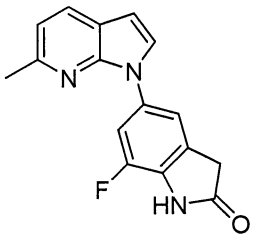
thu được được xử lý với dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (2 mL) đến khi đạt được độ pH = 9. Sau đó hỗn hợp hai pha được tách chiết với EtOAc (5 mL x 3), và hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc *trong chân không*. Tinh chế (FCC, SiO_2, EtOAc:DCM, 0:100 đến 25:75) tạo được hợp chất nêu đề mục này (85 mg, 39 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4$, 316,1; m/z tìm được 317,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 0,8 Hz, 3H).

Ví dụ 378: 7-metyl-5-(6-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 341, Bước A, sử dụng 5-bromo-7-metylinđolin-2-on và 6-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{15}N_3O$, 277,1; m/z tìm được, 278,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 8,10 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

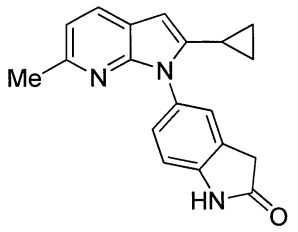
Ví dụ 379: 7-flo-5-(6-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 341. Bước A. sử dụng 5-bromo-7-floinđolin-2-on và 6-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}FN_3O$, 281,1; m/z tìm được, 282,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 7,84 (d, J = 8,0 Hz,

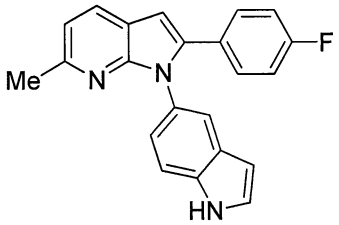
1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 1,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

Ví dụ 380: 5-(2-xyclopropy-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on.



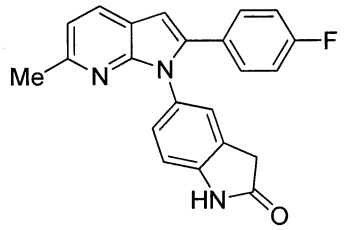
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 342, bắt đầu với 2-bromo-3-(xyclopropyletynyl)-6-metylpyriđin (Chất trung gian 39) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}N_3O$, 303,1; m/z tìm được, 304,2$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,56 (br s, 1H), 7,74 (br d, J=7,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,16 (m, 2H), 7,11 - 6,84 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,65 (br s, 1H), 0,98 - 0,61 (m, 4H).

Ví dụ 381: 2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin.



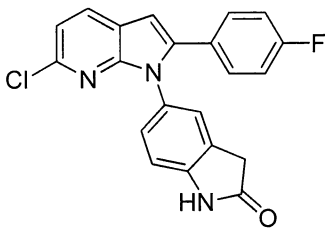
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 342, bỏ qua Bước B, và bắt đầu với 2-bromo-3-((4-flophenyl)etynyl)-6-metylpyriđin (Chất trung gian 40) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}FN_3$, 341,1; m/z tìm được, 342,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (br s, 1H), 7,86 (d, J=7,86 Hz, 1H), 7,50 (d, J=1,85 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,55 Hz, 1H), 7,12 - 7,14 (m, 1H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 6,83 - 6,91 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (ddd, J=3,12, 2,08, 0,81 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Ví dụ 382: 5-[2-(4-flophenyl)-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



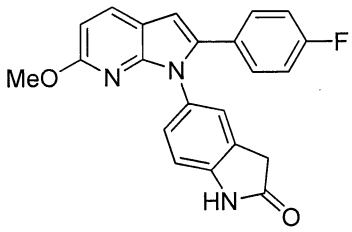
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 342, bắt đầu với 2-bromo-3-((4-flophenyl)etynyl)-6-metylpyriđin (Chất trung gian 40) và 5-amino-inđolin-2-on. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}FN_3O$, 357,1; m/z tìm được, 358,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,80 Hz, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 3H), 7,06 (dd, J=8,38, 2,02 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,09 Hz, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,38 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

Ví dụ 383: 5-[6-clo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 342, Bước B, sử dụng 6-clo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 385). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}ClFN_3O$, 377,1; m/z tìm được, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,30 – 7,13 (m, 4H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 2H), 3,53 (s, 2H).

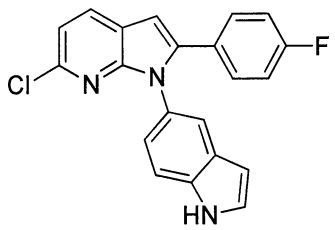
Ví dụ 384: 5-[2-(4-flophenyl)-6-metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 342, Bước B, sử dụng 2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-

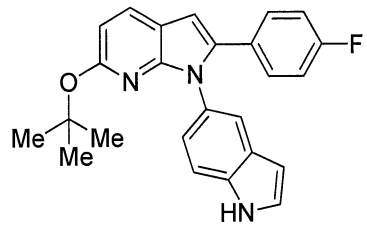
metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 343). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}FN_3O_2$, 373,1; m/z tìm được, 374 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 3H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (s, 2H).

Ví dụ 385: 6-clo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



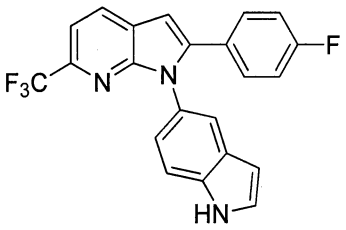
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 343, bắt đầu với 2-bromo-6-clo-3-((4-flophenyl)etynyl)pyriđin (Chất trung gian 43) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}ClFN_3$, 361,1; m/z tìm được, 362$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 6,48 (s, 1H).

Ví dụ 386: 6-*tert*-butoxy-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



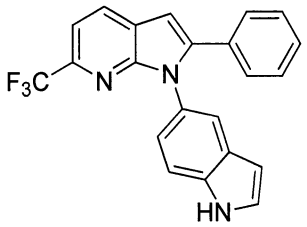
Hợp chất nêu đề mục này là phụ phẩm từ Ví dụ 385. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{22}FN_3O$, 399,2; m/z tìm được, 400 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 387: 2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



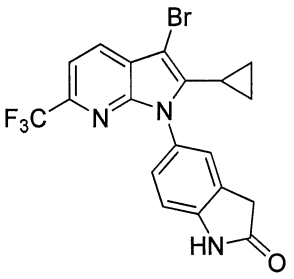
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 348, bắt đầu với 2-clo-3-((4-flophenyl)etynyl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 34) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{13}F_4N_3$, 395,1; m/z tìm được, 396,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H).

Ví dụ 388: 1-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 348, bắt đầu với 2-clo-3-(phenyletynyl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 33) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}F_3N_3$, 377,1. m/z tìm được, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,47 (br s, 1H).

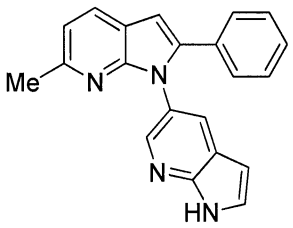
Ví dụ 389: 5-[3-bromo-2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



Bước A: 2-xyclopropyl-1-(1H-inđol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 348, sử dụng 2-clo-3-(xyclopropyletynyl)-6-(triflometyl)pyriđin và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$, 441,2; m/z tìm được, 442,0 $[M+H]^+$.

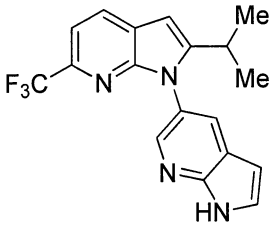
Bước B: 5-[3-bromo-2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 349. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{13}BrF_3N_3O$, 435,0; m/z tìm được, 437,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 0,87 (d, J = 7,1 Hz, 4H).

Ví dụ 390: 6-metyl-2-phenyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



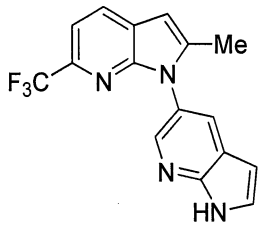
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 348, bắt đầu với 2-bromo-6-metyl-3-(phenyletynyl)pyriđin (Chất trung gian 41) và 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-amin (Chất trung gian 15). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}N_4$, 324,1; m/z tìm được, 325,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 391: 2-isopropyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



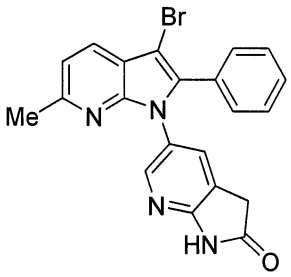
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 348, bắt đầu với 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 32) và 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-amin (Chất trung gian 15). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_4$, 344,1; m/z tìm được 344,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,61 – 6,51 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 392: 2-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin.



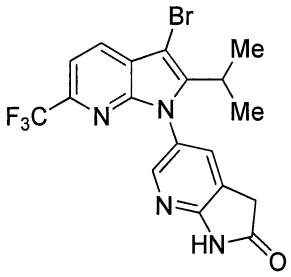
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 348, bắt đầu với 2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 26) và 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-amin (Chất trung gian 21). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4$, 316,1; m/z tìm được 317,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 6,60 (dd, J = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 393: 5-(3-bromo-6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on.



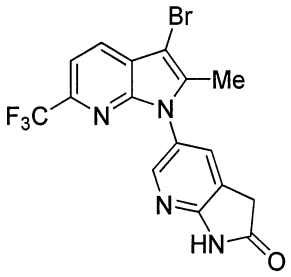
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 349, bắt đầu với 6-metyl-2-phenyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 390). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}BrN_4O$, 418,0; m/z tìm được, 421,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (s, 5H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ví dụ 394: 5-[3-bromo-2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on.



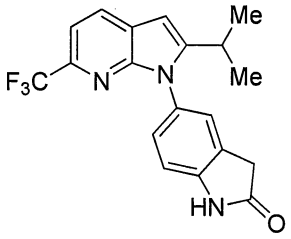
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 349, bắt đầu với 2-isopropyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 391). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}BrF_3N_4O$, 438,0; m/z tìm được, 440,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,02 (hept, J = 7,1 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 395: 5-[3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 349, bắt đầu với 2-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin (Ví dụ 392). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}BrF_3N_4O$, 410,0; m/z tìm được, 411,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Ví dụ 396: 5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



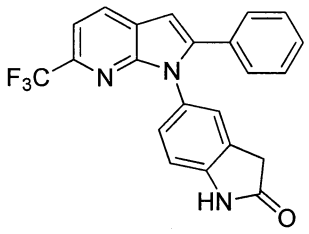
Bước A: 1-(1H-inđol-5-yl)-2-isopropyl-6-(trifluometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 348, bắt đầu với 2-clo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 32) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}F_3N_3$, 343,1; m/z tìm được 344,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-(3-bromo-2-isopropyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 349. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}BrF_3N_3O$, 437,0; m/z tìm được, 438,7 $[M+H]^+$.

Bước C. 5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on. Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 347. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}F_3N_3O$, 359,1; m/z tìm được 360,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H),

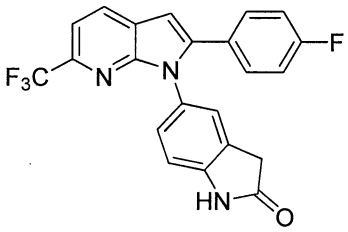
8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,09 – 2,78 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 397: 5-[2-phenyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



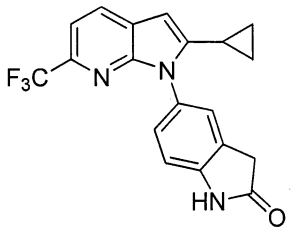
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 396, bắt đầu với 2-clo-3-(phenyletynyl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 33) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}F_3N_3O$ 393,1; m/z tìm được, 394,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 5H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H).

Ví dụ 398: 5-[2-(4-flophenyl)-6-(triflometyl)-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



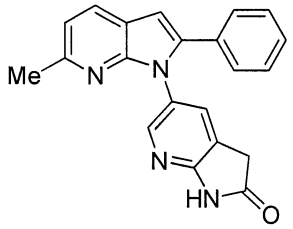
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 396, bắt đầu với 2-clo-3-((4-flophenyl)etynyl)-6-(triflometyl)pyriđin (Chất trung gian 34) và *tert*-butyl 5-amino-1H-inđol-1-carboxylat (Chất trung gian 11). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{13}F_4N_3O$ 411,1; m/z tìm được, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,28 – 7,16 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H).

Ví dụ 399: 5-[2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on.



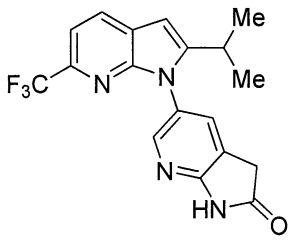
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 347, bắt đầu với 5-[3-bromo-2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]indolin-2-on (Ví dụ 389). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}F_3N_3O$ 357,1; m/z tìm được, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,80 – 1,60 (m, 1H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), 0,90 – 0,81 (m, 2H).

Ví dụ 400: 5-(6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on.



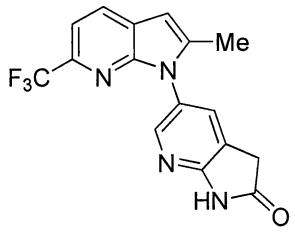
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 347, bắt đầu với 5-(3-bromo-6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on (Ví dụ 393). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}N_4O$, 340,1; m/z tìm được, 340,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (s, 5H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ví dụ 401: 5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on.



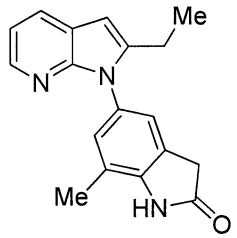
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 347, bắt đầu với 5-[3-bromo-2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on (Ví dụ 394). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_4O$, 360,1; m/z tìm được, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 402: 5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on.



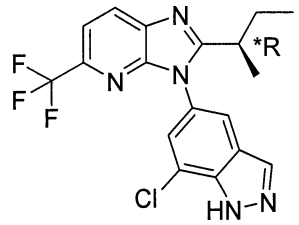
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 347, bắt đầu với 5-[3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on (Ví dụ 395). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z tìm được, 333,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ví dụ 403: 5-(2-etylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on.



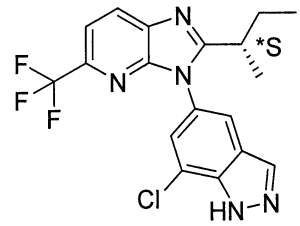
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 332, Bước A, bắt đầu với 3-(but-1-yn-1-yl)-2-clopyriđin (Chất trung gian 38) và 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{17}N_3O$, 291,1; m/z tìm được, 292,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 – 7,99 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,91 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,64 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 404: (*R)-2-(sec-butyl)-3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109 với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1; m/z tìm được, 394,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,23 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,87-0,80 (m, 3H).

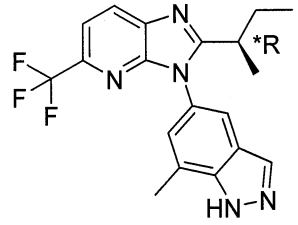
Ví dụ 405: (*S)-2-(sec-butyl)-3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1; m/z tìm được, 394,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,23 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz,

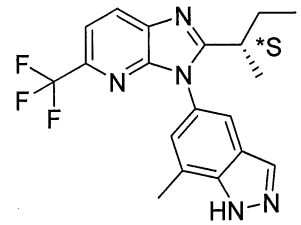
1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 406: (*R)-2-(sec-butyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



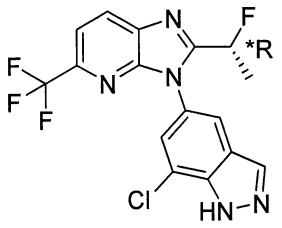
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}F_3N_5$, 373,1; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,22 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,86-0,79 (m, 3H).

Ví dụ 407: (*S)-2-(sec-butyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



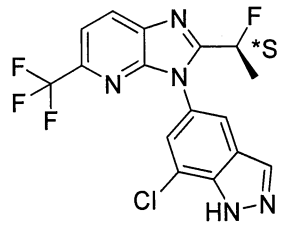
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B, với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}F_3N_5$, 373,1; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,86-0,79 (m, 3H).

Ví dụ 408: (*R)-3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-floetyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



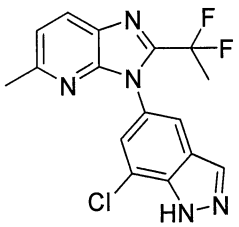
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117 với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}ClF_4N_5$, 383,1; m/z tìm được, 384,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,34 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,73-5,51 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H).

Ví dụ 409: (*S)-3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-floetyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



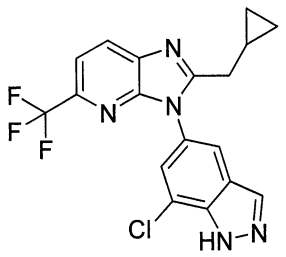
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117 với bước tách bất đối xứng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{10}ClF_4N_5$, 383,1; m/z tìm được, 384,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,45 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,72-5,51 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H).

Ví dụ 410: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



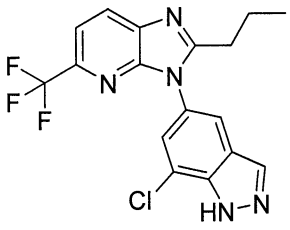
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}ClF_2N_5$, 347,1; m/z tìm được, 348,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 3H).

Ví dụ 411: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(xyclopropylmetyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



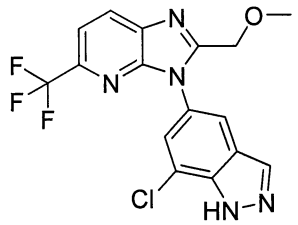
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_5$, 391,1; m/z tìm được 392,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,16-1,05 (m, 1H), 0,60-0,52 (m, 2H), 0,18-0,11 (m, 2H).

Ví dụ 412: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-propyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



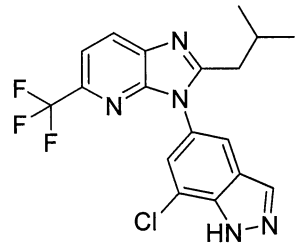
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1; m/z tìm được, 380,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,94-2,85 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,01-0,93 (m, 3H).

Ví dụ 413: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(metoxymetyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



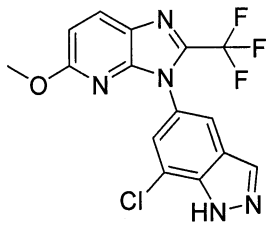
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}ClF_3N_5O$, 381,1; m/z tìm được, 382,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,38 (s, 3H).

Ví dụ 414: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-isobutyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



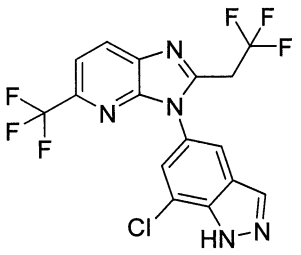
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 197. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1; m/z tìm được, 394,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,68 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 415: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-metoxy-2-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



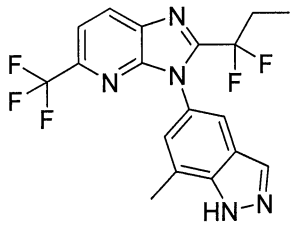
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9ClF_3N_5O$, 367,0; m/z tìm được 368,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

Ví dụ 416: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



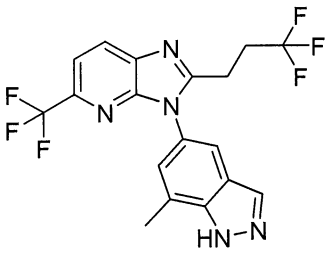
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8ClF_6N_5$, 419,0; m/z tìm được, 420,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,32 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H).

Ví dụ 417: 2-(1,1-điflopropyl)-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



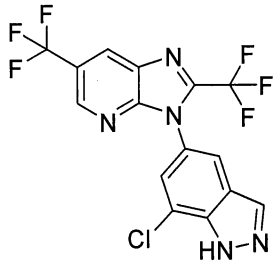
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}F_5N_5$, 395,1; m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 2,55-2,37 (m, 5H), 1,15-1,06 (m, 3H).

Ví dụ 418: 3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



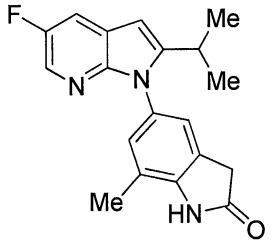
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117, từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_6N_5$, 413,1; m/z tìm được, 414,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,68 (s, 3H).

Ví dụ 419: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2,6-bis(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_6ClF_6N_5$, 405,0; m/z tìm được 406,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

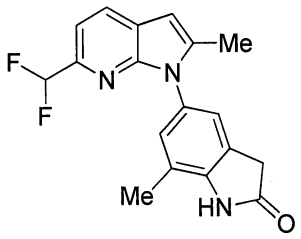
Ví dụ 420: 5-(5-flo-2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334, sử dụng 2-clo-5-flo-3-(3-metylbut-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 66) và 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10).

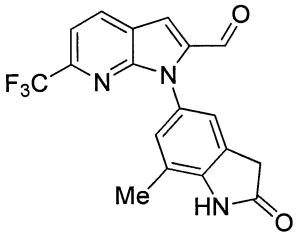
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{18}FN_3O$, 323,1; m/z tìm được, 324,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,93 - 7,90 (dd, J = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -141,40 (d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ 421: 5-(6-(điflometyl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on.



Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 334, sử dụng 2-clo-6-(điflometyl)-3-(prop-1-yn-1-yl)pyriđin (Chất trung gian 66) và 5-amino-7-metylinđolin-2-on (Chất trung gian 10). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}F_2N_3O$, 327,1; m/z tìm được, 328,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,59 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -112,93 (d, J = 55,3 Hz).

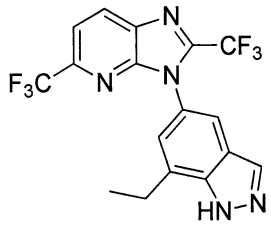
Ví dụ 422: 1-(7-metyl-2-oxoinđolin-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbalđehyt.



Hợp chất nêu đề mục này là sản phẩm từ Ví dụ 336, Bước A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64,88 (s).

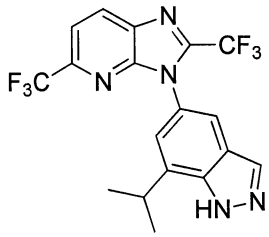
Từ Ví dụ 423 đến Ví dụ 441 là các ví dụ dự đoán.

Ví dụ 423: 3-(7-etyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



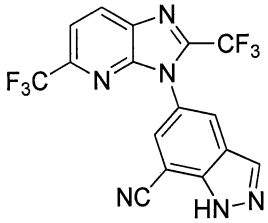
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_6N_5$; 399,3.

Ví dụ 424: 3-(7-isopropyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin.



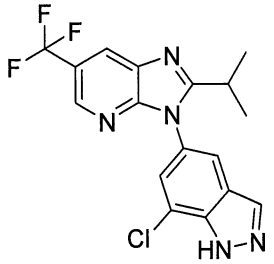
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_6N_5$; 413,3.

Ví dụ 425: 5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-cacbonitril.



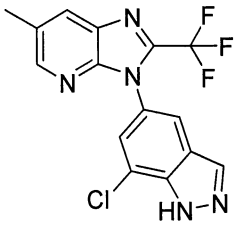
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_6F_6N_6$; 396,3.

Ví dụ 426: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-6-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



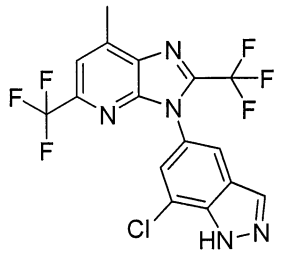
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1.

Ví dụ 427: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-6-metyl-2-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



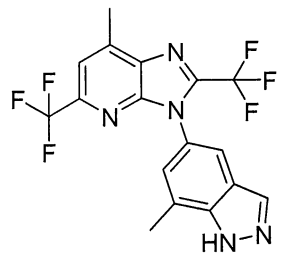
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,1.

Ví dụ 428: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-7-metyl-2,5-bis(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



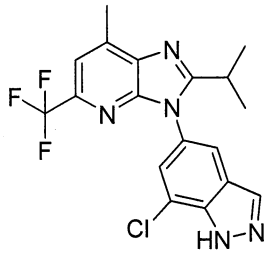
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8ClF_6N_5$, 419,0.

Ví dụ 429: 7-metyl-3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



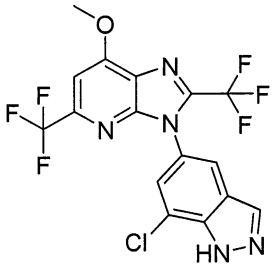
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}F_6N_5$, 399,1.

Ví dụ 430: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-7-metyl-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



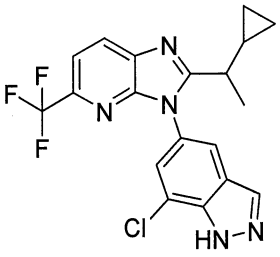
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1.

Ví dụ 431: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-7-metoxy-2,5-bis(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



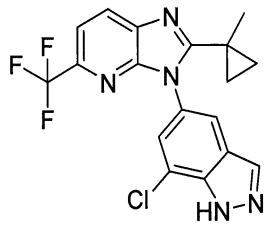
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_8ClF_6N_5O$, 435,0.

Ví dụ 432: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-xyclopropyletyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



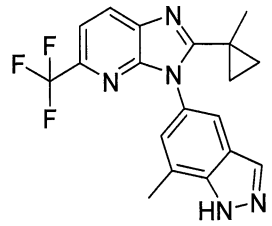
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_3N_5$, 405,1.

Ví dụ 433: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-metylxyclopropyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



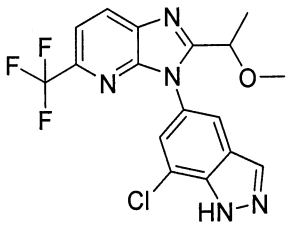
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_5$, 391,1.

Ví dụ 434: 3-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-metylxyclopropyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



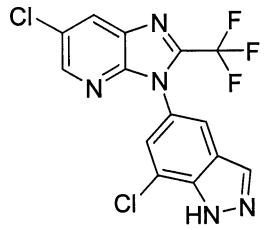
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117 từ N^2-(7-metyl-1*H*-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđin-2,3-điamin (Chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}F_3N_5$, 371,1.

Ví dụ 435: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(1-metoxyetyl)-5-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



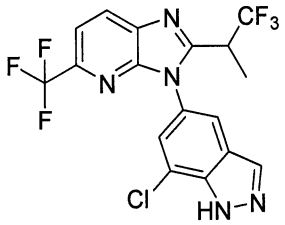
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 117. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O$, 395,1.

Ví dụ 436: 6-clo-3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



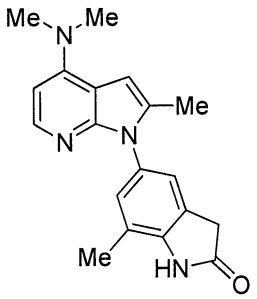
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 134, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_6Cl_2F_3N_5$, 371,0.

Ví dụ 437: 3-(7-clo-1*H*-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-3*H*-imiđazo[4,5-*b*]pyriđin.



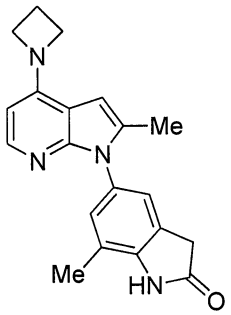
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 109, Phương pháp B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{10}ClF_6N_5$, 433,0.

Ví dụ 438: 5-(4-(đimetylamino)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on.



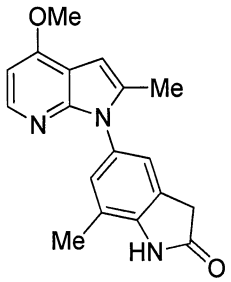
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 333. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{20}N_4O$; 320,2.

Ví dụ 439: 5-(4-(azetiđin-1-yl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on.



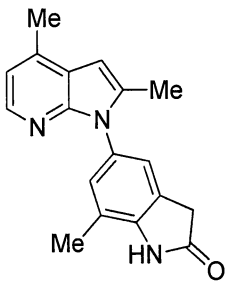
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 333. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}N_4O$; 332,2.

Ví dụ 440: 5-(4-metoxy-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on.



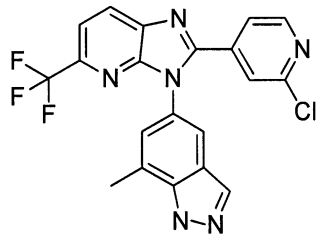
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 333. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{17}N_3O_2$; 307,1.

Ví dụ 441: 5-(2,4-đimetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on.



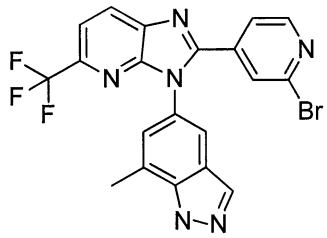
Hợp chất nêu đề mục này có thể được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 333. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{17}N_3O$; 291,1.

Ví dụ 442: 2-(2-clo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



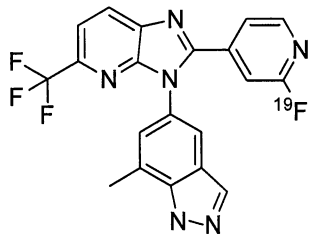
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 217. MS-ESI: khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}ClF_3N_6$, 428,1; m/z tìm được, $[M+H]^+$ 429,1. ^1H NMR (500 MHz, Axetonitril-d_3) δ 8,42 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Ví dụ 443: 2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



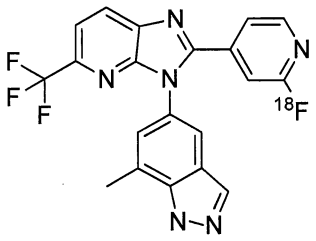
Hợp chất nêu đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế hợp chất của Ví dụ 217. MS-ES: khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}BrF_3N_6$, 472,0; m/z tìm được, $[M+H]^+$ 473,1. ^1H NMR (500 MHz, axetonitril-d_3) δ 8,42 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

Ví dụ 444: 2-(2-[^{19}f]flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;



Lọ 4 mL được sấy bằng lò có thanh khuấy nhỏ được bổ sung dung dịch kali florua (2 µL, 0,1M chứa nước, 5 mol%). Axetonitril (1 mL x 3) được bổ sung và được làm bay hơi đồng thời để loại bỏ nước khi gia nhiệt và trong chân không. 2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 443, 2 mg, 0,004 mmol), 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-điazabixyclo[8.8.8]-hexacosan (Kryptofix-222) (5 mg, 0,013 mmol), K_2CO_3 (1,7 mg, 0,012 mmol) và đimetyl sulfon (0,2 mL, khan, được đóng gói đầy) được bổ sung. Lọ được đóng kín, và hỗn hợp được nhúng trong dầu được gia nhiệt trước (160°C) kết hợp khuấy mạnh trong 15 phút. Hỗn hợp được phân tích trên HPLC-MS ngay sau khi lấy ra khỏi dầu. Dựa trên phân tích ESI-MS và sự hấp thụ UV tại 254 nm, phản ứng đánh dấu tạo sự chuyển hóa 28 % thành hợp chất [F-19] tương tự của chất đánh dấu PET. Phương pháp HPLC phân tích: Phenomenex Kinetex-^{18}C 150x4,6 mm 5um; pha động: MeCN/nước (bổ sung TFA 0,05 %); 0,75 mL/phút; phương pháp građien 5 % MeCN 0-1 phút, 5-95 % MeCN 1-15 phút, 95 % MeCN 15-17 phút, 95-5 % MeCN 17-18 phút, 5 % MeCN 18-20 phút. Tính đồng nhất sản phẩm được xác nhận bằng thiết bị dò MSD kèm theo. Thời gian duy trì florua chuẩn tham chiếu là 11,695 phút; thời gian duy trì tiền chất đánh dấu là 12,231 phút. Phương pháp HPLC điều chế để tinh chế tức thì chất đánh dấu PET: Phenomenex Gemini-^{18}C 150x4,6 mm 5um; pha động: MeCN/Nước (45:55, HCl 0,08 % trong nước); 1 mL/phút; thời gian duy trì florua tham chiếu được rửa giải ở 9,27 phút, và tiền chất đánh dấu được rửa giải ở 11,72 phút.

Ví dụ 445: 2-(2-[^{18}f]flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin.



[^{18}F]florua trong lọ vận chuyển (thu được từ thiết bị xyclotron) được chuyển vào và được giữ lại trên ống trao đổi ion, sau đó được rửa giải vào trong bình phản ứng (RV1) của mô-đun TRACERlab® (nền tảng để sản xuất chất đánh dấu [^{18}F]) với dung dịch K_2CO_3 (1,24 mg) và Kryptofix 222 (10 mg) trong axetonitril/nước (1 mL, tỷ lệ thể tích 8/2). Dung dịch trước hết được làm bay hơi bằng cách gia nhiệt ở 95°C trong 4 phút trong chân không và dòng heli. Axetonitril (1 mL) được bổ sung cho RV1 và sự bay hơi được tiếp tục trong cùng điều kiện trong 2 phút. Sau khi bổ sung axetonitril (1 mL) lần thứ hai, bước làm bay hơi cuối cùng được thực hiện ở 95°C trong 2 phút trong chân không và dòng heli. Khi đó lò phản ứng được làm mát đến 70°C. Dung dịch 2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin (Ví dụ 443, 2 mg, 0,004 mmol) trong DMSO khan (0,8 mL) được bổ sung vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 140°C trong 10 phút. Lò phản ứng được làm mát đến 40°C và được rửa giải với pha động HPLC bán điều chế (2 mL) và hỗn hợp được chuyển vào trong bình phản ứng nạp vòng 2 (RV2). Lò phản ứng được rửa với axit clohyđric 0,1 M và dung dịch rửa được chuyển vào trong RV2. Hỗn hợp của RV2 được chuyển vào trong vòng của thiết bị phun HPLC để tinh chế. Tinh chế (HPLC sử dụng cột Phenomenex Luna ^{18}C (2) bán điều chế (10 µm, 10 x 250 mm) cột được rửa giải với hỗn hợp axetonitril/nước/axit clohyđric (1M), tỷ lệ thể tích 50/50/0,03, ở 4 mL/phút) tạo được hợp chất nêu đề mục này được thu hồi trong Bình 1, chứa 20 mL axit ascorbic được rửa giải trong nước để phun (WFI) (10 mg/mL). Sản phẩm được đánh dấu đồng vị phóng xạ được rửa giải được cho đi qua ống chiết pha rắn tC18 và ống được rửa với 10 mL axit ascorbic được rửa giải trong WFI. Sản phẩm được đánh dấu đồng vị phóng xạ được rửa giải từ ống chiết pha rắn (SPE) với 1,0 mL etanol loại USP 200-proof vào trong bình chế phẩm, được nạp trước 10 mL chất nền chế phẩm. Ống được rửa với 4 mL chất nền chế phẩm và dung dịch rửa được trộn với hỗn hợp trong bình chế phẩm. Dung dịch thu được được cho đi qua thiết bị lọc bằng màng 0,2 µm vô trùng vào trong lọ thông với thiết bị lọc, vô trùng (lọ thành phẩm, FPV).

Các xét nghiệm sinh học

Xét nghiệm dòng canxi

Xét nghiệm này được sử dụng để kiểm tra các hợp chất về khả năng ức chế hoạt tính của thụ thể AMPA phụ thuộc TARP γ8. Thụ thể AMPA là kênh cation không chọn lọc được hoạt hóa bởi glutamat. Các thụ thể glutamat hướng ion thường làm giảm

nhạy quá nhanh nên không thể phát hiện được dòng canxi chảy vào trong xét nghiệm FLIPR (Strange và cộng sự (2006). "Sự đặc trưng hóa chức năng của các thụ thể glutamat hướng ion đẳng hiệu GluR1-GluR6 trong xét nghiệm sàng lọc thông lượng cao dựa vào huỳnh quang". *CombChemHighThroughputScreen(Sànglọcthônglượngcaohóahọctổhợp)* 9(2): 147-158). Nhưng, sự làm giảm nhạy này là chưa hoàn toàn, và dòng điện ổn định đáng kể vẫn tồn tại khi glutamat xuất hiện liên tục (Cho và cộng sự (2007). "Hai họ của thể đồng dạng TARP có tác dụng khác nhau đối với các đặc tính động học của các thụ thể AMPA và các dòng xinap." *Neuron* (Nơron tế bào thần kinh) 55(6): 890-904).

Xét nghiệm trong ống nghiệm được sử dụng để xác định hiệu lực của các hợp chất thử nghiệm dưới dạng chất ức chế sự đáp ứng glutamat của kênh được tạo bởi GluA1o-γ8. Để đảm bảo hệ số tỷ lượng 1:1 của GluA1o và các tiểu phần γ8 trong kênh biểu hiện, sản phẩm dung hợp của các ADN bổ sung cho GRIA1o và CACNG8 được sử dụng. Theo Shi và cộng sự (2009) "The stoichiometry of AMPA receptors and TARPs varies by neuronal cell type (Hệ số tỷ lượng của các thụ thể AMPA và TARP khác nhau theo loại tế bào thần kinh)". *Neuron* (Nơron tế bào thần kinh) 62(5): 633-640), đầu tận cùng C của ADN bổ sung cho GRIA1o kết hợp với đầu tận cùng N của ADN bổ sung cho γ8. Trình tự cầu nối là QQQQQQQQQQEFAT. Các kênh được biểu hiện với cấu trúc này có đặc tính tương tự với các kênh được tạo bởi sự đồng biểu hiện GRIA1o với lượng dư CACNG8 (Shi và cộng sự 2009). Dòng tế bào tạo dòng trong các tế bào HEK293 biểu hiện ổn định cấu trúc này, với dấu ấn chọn lọc geneticin, được tạo ra để sử dụng trong xét nghiệm này.

Tế bào biểu hiện cấu trúc dung hợp GRIA1o-CACNG8 được nuôi cấy trong lớp đơn phân tử trong các đĩa vi chuẩn 96 hoặc 384 lỗ. Các đĩa được rửa với dung dịch đệm xét nghiệm (135 mM NaCl, 4 mM KCl, 3 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 5 mM glucoza, 10 mM HEPES, pH 7,4, 300 mOs) bằng thiết bị rửa đĩa Biotek EL405. Sau đó các tế bào được cho vào thuốc nhuộm nhạy canxi (Calcium-5 hoặc Calcium-6, Molecular Devices) và các hợp chất thử nghiệm trong một khoảng bao gồm các nồng độ. Dòng canxi sau khi bổ sung glutamat 15 μM được theo dõi bằng thiết bị Molecular Devices FLIPR Tetra.

Huỳnh quang trong mỗi lỗ được chuẩn hóa thành huỳnh quang của các lỗ đối chứng âm và dương. Các lỗ đối chứng âm không có các hợp chất bổ sung, và các lỗ

đối chứng dương đã được ủ với CP465022 10 μM (chất đối kháng thụ thể AMPA không chọn lọc phân lớp (Lazzaro và cộng sự (2002). "Functional characterization of CP-465,022, a selective, noncompetitive AMPA receptor antagonist" ("Sự đặc trưng hóa chức năng của CP-465,022, chất đối kháng thụ thể AMPA chọn lọc không cạnh tranh"). *Neuropharmacology* (Dược lý thần kinh học) 42(2): 143-153). Các đáp ứng với glutamat dưới dạng các hàm của nồng độ hợp chất thử nghiệm được điều chỉnh phù hợp theo hàm logistic bốn tham số. Tham số phù hợp tương ứng với điểm giữa được coi là hiệu lực ức chế của hợp chất. Dữ liệu trong Bảng 4 bên dưới minh họa hiệu lực quan sát được của các hợp chất được mô tả trong tài liệu này. pIC_{50} chỉ log âm của IC_{50} theo mol.

Sử dụng quy trình tương tự, các hợp chất cũng được thử nghiệm về khả năng ức chế hoạt tính thụ thể AMPA phụ thuộc TARP γ2. Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính của thụ thể AMPA TARP γ2 có các giá trị pIC_{50} nhỏ hơn 6.

Bảng 4.

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
1	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,4
2	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,3
3	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,1
4	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,0
5	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,4
6	5-[2-(4-flophenyl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,4
7	5-clo-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,7
8	2-(2-clophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,2
9	3-(1H-inđazol-5-yl)-6-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,6
10	5-clo-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,0

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
11	5-clo-2-xyclopentyl-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,0
12	*tert*-butyl 5-(5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđazol-1-carboxylat;	7,7
13	3-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,7
14	6-[2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,8
15	6-(5-flo-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,5
16	6-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,2
17	6-(5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,3
18	6-(5-metoxy-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,4
19	6-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,9
20	6-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,3
21	5-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on;	8,0
22	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,5
23	5-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,6
24	6-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	6,5
25	6-(2-phenylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,0
26	3-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,3
27	6-[2-(4-flophenyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,1
28	6-[2-(6-flo-3-pyriđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	6,6
29	6-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,6

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
30	6-[5-flo-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,7
31	6-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,6
32	6-(5-bromo-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,3
33	5-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,2
34	5-(2-phenylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;	7,9
35	5-[2-(4-flophenyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,5
36	5-[2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,4
37	5-[5-flo-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,2
38	5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,0
39	6-[2-xyclopentyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,7
40	6-[2-xyclohexyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,8
41	6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,4
42	6-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	7,4
43	2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,7
44	6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,4
45	6-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,4
46	6-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,2
47	5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,2
48	5-[2-xyclohexyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,2

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
49	5-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,5
50	5-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,2
51	5-[2-isobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,0
52	(triệt quang)- 5-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,7
53	5-[5-(triflometyl)-2-(3,3,3-trifloropropyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,1
54	5-[2-(xyclopentylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,2
55	5-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,1
56	5-[2- benzyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	
57	5-[2-(pyrazin-2-ylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	4,8
58	2-xyclopentyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,9
59	2-*tert*-butyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,6
60	5-[2-xyclopentyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,7
61	5-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,9
62	4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;	8,2
63	5-[2-(4-flophenyl)-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,5
64	6-[2-phenyl-5-(1-piperiđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,3
65	6-(5-morpholino-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	6,5
66	6-[5-(đimetylamino)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	7,9
67	6-(5-(điflometyl)-2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;	10,0

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
68	6-[2-[4-(điflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	7,6
69	6-[7-(điflometyl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,9
70	6-(7-isopropyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,2
71	6-(2-(4-flophenyl)-5-(hyđroxymetyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;	7,4
72	6-(2-(4-flophenyl)-7-hyđroxy-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;	7,6
73	5-(2-(3-hyđroxypropyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;	5,9
74	5-(2-xyclobutyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;	7,8
75	5-(2-etyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;	6,6
76	5-[2-(3-metyloxetan-3-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	6,3
77	5-[2-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	6,6
78	2-xyclobutyl-5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,8
79	5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,7
80	6-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	8,7
81	Azetiđin-1-yl-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]metanon;	6,3
82	6-[5-amino-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	7,2
83	5-[2-(1-etylpropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,2
84	5-(2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;	7,2
85	3-(1H-inđazol-5-yl)-N-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;	7,1
86	5-xyclopropyl-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,1

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
87	5-(2-xyclopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;	7,1
88	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,8
89	3-(1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,9
90	2-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,5
91	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(2-thienyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,4
92	2-(2-furyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,3
93	5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,1
94	5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,3
95	5-(5-clo-2-xyclopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;	7,4
96	(triệt quang)-5-[2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,2
97	5-[2-(2,2-đimetylpropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	6,6
98	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,2
99	5-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,9
100	(triệt quang)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,6
101	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,6
102	(triệt quang)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,0
103	2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,8
104	2-xyclopentyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,3
105	2-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,1

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
106	5-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on;	8,6
107	6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	7,8
108	2-*tert*-butyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,7
109	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,6
110	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,5
111	6-(5-hyđroxy-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	7,8
112	2-(4-flophenyl)-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,4
113	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,6
114	2-etoxy-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,9
115	1-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]xyclopropanol;	6,7
116	2-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,7
117	(R/S)-2-(1-floetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,3
118	5-*tert*-butyl-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,8
119	2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,5
120	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3
121	2-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,3
122	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(m-tolyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,5
123	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(p-tolyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,4
124	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,9

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
125	5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,1
126	3-(1H-inđazol-5-yl)-N,N-đimetyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;	6,1
127	3-(1H-inđazol-5-yl)-N-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;	6,1
128	N-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;	6,3
129	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,8
130	N-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-amin;	7,0
131	N-xyclohexyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-amin;	6,8
132	6-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	10,2
133	6-(2-xyclobutyl-5-metyl-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,0
134	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	10,1
135	6-(2-xyclopropyl-7-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	7,1
136	6-(2-xyclopropyl-5-metyl-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,3
137	5-clo-2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,3
138	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,7
139	5-[5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,4
140	5-[2-xyclopropyl-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,6
141	5-[5-(điflometyl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,9
142	6-[5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,8
143	6-(2-xyclopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,0

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
144	6-(2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,8
145	6-(2-xyclobutyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,6
146	5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,4
147	2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,0
148	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,1
149	2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,1
150	6-[2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,8
151	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,9
152	2-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,4
153	5-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,6
154	5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,3
155	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)-5-metylsulfanyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,4
156	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-ol;	7,6
157	2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,9
158	6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	7,5
159	6-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	7,8
160	6-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	6,0
161	(R/S)-6-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	6,5
162	6-[2-(etoxymetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	6,2

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
163	6-[2-*tert*-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	6,8
164	5-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,9
165	2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,8
166	5-[2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	8,0
167	(R)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,7
168	(S)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,2
169	2-(5-flo-2-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,5
170	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,2
171	5-*tert*-butyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,5
172	3-(1H-inđazol-5-yl)-N-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;	5,4
173	[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]-pyroliđin-1-yl-metanon;	5,0
174	2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	
175	4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;	
176	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin;	5,0
177	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-[4-(triflometoxy)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin;	4,9
178	5-[2-[4-(triflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	5,5
179	*tert*-butyl 3-[3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]azetiđin-1-carboxylat;	5,5
180	5-[2-(azetiđin-3-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	5,7
181	5-(2,5-đimetylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;	5,6

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
182	2-xyclopentyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-piperazin-1-yl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	
183	Metyl 3-[3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]propanoat;	5,7
184	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	11,0
185	6-(2-xyclobutyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on;	7,0
186	3-(7-^{3}H-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	
187	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	11,0
188	3-(7-phenyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,5
189	2,5-bis(triflometyl)-3-(7-vinyl-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,4
190	6-(5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;	6,5
191	3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,4
192	5-clo-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,6
193	5-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,8
194	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,7
195	2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,9
196	2-etoxy-3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,6
197	2-xyclopropyl-3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,2
198	2-isopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,5
199	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,7
200	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,2

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
201	3-(1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,0
202	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,2
203	7-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,3
204	3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,9
205	3-(7-oxiđo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-7-ium-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,4
206	6-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,5
207	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
208	5-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,8
209	5-(2-etyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2,3-đion;	
210	5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,2
211	5-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,3
212	2,5-bis(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,1
213	2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,3
214	N-(2-floetyl)-2-isopropyl-N-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-amin;	9,8
215	5-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2,3-đion;	5,8
216	Metyl 3-[3-(2,3-đioxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]propanoat;	NT
217	2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3
218	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-(2-floetoxy)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3
219	(E)-3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol;	7,8

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
220	3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)propan-1-ol;	6,8
221	3-(7-propyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,9
222	(E)-3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)prop-2-en-1-ol;	7,5
223	3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)propan-1-ol;	7,0
224	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-propyl-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,8
225	4-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]pyriđin-2-ol;	6,6
226	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,4
227	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3
228	5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,8
229	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	11,2
230	6-[7-morpholino-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,0
231	4-[3-(1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;	8,4
232	2-(1,1-đifloropropyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,8
233	6-[2-(1,1,2,2,2-pentafloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,5
234	6-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	10,1
235	6-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	7,2
236	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	8,2
237	3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,6
238	5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,4

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
239	6-[2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	8,7
240	6-[2-etoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,0
241	2-metoxy-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,4
242	2-etoxy-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,4
243	5-[2-etoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,8
244	5-[2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,4
245	3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(metylsulfonylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,5
246	2-(3-floxyclobutyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,9
247	2-(3-floxyclobutyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
248	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,8
249	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,3
250	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,5
251	2-(1-metoxy-1-metyl-etyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,6
252	2-(1,1-đifloetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,8
253	2-(1-flo-1-metyl-etyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,7
254	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-flo-1-metyl-etyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
255	2-xyclopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,5
256	(*R)-2-(1-floetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,1
257	(*S)-2-(1-floetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
258	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floxyclopropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
259	2-(1-floxyclopropyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,1
260	3-(1H-inđazol-5-yl)-N-isopropyl-N-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;	NT
261	2-(2-clo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	NT
262	2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	NT
263	5-(điflometyl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,8
264	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,0
265	3-(4-clo-1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,9
266	6-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	10,0
267	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,8
268	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
269	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,5
270	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,7
271	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-clo-inđolin-2-on;	9,7
272	7-clo-5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,7
273	5-(điflometyl)-2-isopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
274	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,5
275	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;	9,9
276	5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;	9,7

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
277	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
278	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,5
279	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-flo-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,9
280	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,8
281	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-metyl-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	10,2
282	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-clo-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	10,5
283	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-flo-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	8,6
284	Metyl 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-7-carboxylat;	6,9
285	Metyl 5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-7-carboxylat;	6,6
286	2-(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3
287	5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;	9,8
288	5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-flo-inđolin-2-on;	8,2
289	3-(4-metyl-1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,4
290	6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-on;	9,7
291	3-(1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,2
292	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;	8,1
293	3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,4
294	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,7
295	5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-3-cacbonitril;	7,4

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
296	5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-3-ol;	6,8
297	6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	6,0
298	3-(3-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,1
299	7-clo-5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,7
300	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-flo-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,6
301	5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;	7,5
302	2-isopropyl-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,4
303	2-isopropyl-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,5
304	3-(7-alyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,2
305	3-(7-(prop-1-en-2-yl)-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,7
306	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,6
307	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	11,3
308	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	11,3
309	7-metyl-5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,2
310	5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;	9,8
311	2-isopropyl-3-(4-metyl-1H-inđazol-6-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	7,8
312	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,6
313	7-clo-5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	9,0
314	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,5

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
315	2-etyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,0
316	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,7
317	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,0
318	7-metyl-5-[2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;	7,5
319	2-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,2
320	3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(2-pyriđyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	6,7
321	2-xyclopropyl-5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,0
322	5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
323	5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3
324	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3
325	5-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-flo-inđolin-2-on;	9,5
326	5-(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,4
327	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,6
328	3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;	NT
329	5-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;	9,0
330	(1-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanol;	7,6
331	7-metyl-5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	11,0
332	5-(2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-1H-inđazol;	10,4
333	1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;	8,2

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
334	5-[6-(điflometyl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;	10,4
335	1-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	10,8
336	5-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;	11,0
337	6-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;	9,9
338	7-clo-5-(2-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	8,1
339	1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-ol;	7,1
340	3-(điflometyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	7,9
341	6-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	7,8
342	5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	9,6
343	2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin;	6,2
344	2-(4-flophenyl)-1-inđolin-5-yl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;	6,3
345	2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	7,1
346	5-[3-bromo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	8,4
347	5-[2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	8,6
348	6-flo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	7,0
349	5-[3-bromo-6-flo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	8,4
350	5-[6-flo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	9,1
351	1-(1H-inđol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	7,6
352	5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	9,3

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
353	7-metyl-5-(2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	7,9
354	5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1H-inđazol;	9,3
355	6-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;	10,7
356	1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;	10,7
357	7-clo-5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	10,5
358	5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;	9,7
359	5-(2-xyclopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;	8,0
360	5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;	10,2
361	7-flo-5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	8,1
362	7-flo-5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	10,4
363	7-flo-5-(2-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	6,7
364	7-flo-5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	5,5
365	(R/S)-7-flo-5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	9,7
366	7-flo-5-[2-(metoxymetyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	9,2
367	5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;	10,6
368	(R/S)-5-[2-(1-metoxyetyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;	7,5
369	7-flo-5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	11,1
370	2-isopropyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	11,1
371	2-(3-flopropyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	10,4

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
372	1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-flopropyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	10,5
373	2-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	10,3
374	1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	10,9
375	2-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	8,0
376	5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin;	10,3
377	1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	8,7
378	7-metyl-5-(6-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	7,0
379	7-flo-5-(6-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	7,0
380	5-(2-xyclopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;	9,0
381	2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;	8,3
382	5-[2-(4-flophenyl)-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	9,4
383	5-[6-clo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	10,0
384	5-[2-(4-flophenyl)-6-metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	8,3
385	6-clo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	7,8
386	6-*tert*-butoxy-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	5,8
387	2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	8,2
388	1-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	8,1
389	5-[3-bromo-2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	10,2
390	6-metyl-2-phenyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	8,9

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
391	2-isopropyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	9,2
392	2-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;	NT
393	5-(3-bromo-6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;	8,5
394	5-[3-bromo-2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;	7,5
395	5-[3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;	7,6
396	5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	10,9
397	5-[2-phenyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	10,4
398	5-[2-(4-flophenyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	10,2
399	5-[2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;	10,6
400	5-(6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;	9,6
401	5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;	10,5
402	5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;	8,0
403	5-(2-etylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;	8,9
404	(*R)-2-(sec-butyl)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,0
405	(*S)-2-(sec-butyl)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,2
406	(*R)-2-(sec-butyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,9
407	(*S)-2-(sec-butyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,0
408	(*R)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,0
409	(*S)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,1

Ví dụ	Tên hợp chất	pIC_{50}
410	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,9
411	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(xyclopropylmetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,8
412	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-propyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,9
413	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(metoxymetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,4
414	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isobutyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,9
415	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-metoxy-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	10,3
416	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,3
417	2-(1,1-điflopropyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,5
418	3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	8,4
419	3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,6-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;	9,2
420	5-(5-flo-2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;	9,9
421	5-(6-(điflometyl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on; và	10,1
422	1-(7-metyl-2-oxoinđolin-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbalđehyt.	9,5

Xét nghiệm điện sinh lý học

Tác dụng của các hợp chất đã chọn trên các dòng thụ thể AMPA chứa gamma8 nội sinh được đánh giá bằng cách sử dụng điện sinh lý toàn tế bào trên các nơron tế bào thần kinh vùng hồi hải mã ở chuột được phân ly mạnh. Vùng hồi hải mã được chọn cho xét nghiệm này, vì CACNG8 (protein được mã hóa bởi gen này là protein điều hòa thụ thể AMPA xuyên màng loại I, tức là TARP) được ưu tiên làm giàu trong vùng não này (Tomita và cộng sự (2003). "Các nghiên cứu chức năng và sự phân bố xác định họ protein điều hòa thụ thể AMPA xuyên màng". *JCellBiol* (Tạp chí sinh học tế bào) 161(4): 805-816,2003).

Các hồi hải mã được cắt ra từ chuột C57black6 ở tuần 4-12 sau khi sinh, theo sau quy trình được mô tả bởi Brewer (Brewer, G. J. (1997). "Phân lập và nuôi cấy nơron tế bào thần kinh vùng hồi hải mã ở chuột trưởng thành". *JournalofNeuroscienceMethods* (Tạp chí phương pháp khoa học thần kinh) 71(2): 143-155). Sau đây là phần tóm tắt quy trình. Làm ngạt thở chuột bằng CO_2 sau đó cắt đầu. Nhanh chóng lấy bộ não ra, sau đó đặt vào môi trường HABG đá lạnh. Công thức cho môi trường HABG là: HibernateA được bổ sung B27 2 % và Glutamax 0,5 mM (tất cả thuốc thử từ Life Technologies). Các hồi hải mã được vi phẫu từ não, sau đó được rửa với HABG không có canxi (Hibernate A minus Calcium, BrainBits; B27 2 %, Life Technologies; glutamax 0,5 mM, Life Technologies).

Sau đó các hồi hải mã được chuyển sang HABG không có canxi, được bổ sung papain 2 mg/mL (Worthington Biochemical). Tất cả được ủ ở 30°C trên trục lăn trong 40 phút, sau đó được nhẹ nhàng tán nhỏ bằng ống pipet thủy tinh được đánh bóng bằng lửa. Lớp bề mặt chứa các nơron tế bào thần kinh phân ly được thu thập, sau đó được ly tâm trong 2 phút với 200g. Thu được viên tế bào, và sau đó được tái huyền phù trong 8 mL HABG. Các tế bào sống được đếm, sau đó được đặt lên trên lá kính đậy 12 mm trong 2 mL HABG trong đĩa 24 lỗ với mật độ 50-100 tế bào cho mỗi lá kính đậy. Các tế bào này được duy trì ở nhiệt độ phòng đến khi sử dụng.

Điện sinh lý toàn tế bào được thực hiện bằng ống mao dẫn thủy tinh có đường kính 1,5 mm (World Precision Instruments TW150-4), được kéo đến đầu nhỏ bằng thiết bị kéo ống hút vi thể Sutter P-97. Dung dịch đệm nội bào là 90 mM KF, 30 mM KCl, 10 mM HEPES, và 5 mM EGTA, pH 7,4, 290mOs. Dung dịch đệm ngoại bào là 135 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 5 mM glucoza, 10 mM HEPES, pH 7,4, 300 mOs. Điện trở đầu mở của các ống hút vi thể sử dụng các dung dịch này là 2-4 MΩ. Việc ghi toàn bộ tế bào của các thân tế bào thần kinh được thực hiện trong chế độ điện áp kẹp bằng bộ khuếch đại Axon Axopatch 200B. Dòng điện toàn tế bào được đo bằng cách giữ phần bên trong tế bào ở -60 mV, bằng cách sử dụng bộ lọc thông thấp 5 kHz. Các tế bào liên tục được truyền qua các ống thủy tinh 7 mm vuông bằng cách sử dụng thiết bị chuyển đổi dung dịch được điều khiển bằng solenoit (Warner Instruments, PF-77B). Dòng điện đỉnh đáp ứng sự tiếp xúc 500 ms với 10 mM glutamat cho mỗi 5 giây được đo, trước và sau khi tiếp xúc với hợp chất thử nghiệm.

Để phân tích, dòng điện đỉnh trung bình của 5 vết khi có mặt hợp chất thử nghiệm được chia cho dòng điện đỉnh trung bình của 5 vết trước khi bổ sung hợp chất thử nghiệm. Các hợp chất được thử nghiệm với nồng độ tối thiểu cao hơn gấp mười lần so với hiệu lực ước tính trong xét nghiệm dòng canxi, để đảm bảo sự chiếm giữ ở mức gần bão hòa của thụ thể.

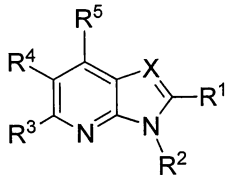
Tất cả các bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế, các ấn phẩm và các bản trình bày được đề cập đến trong bản mô tả này đều là thành phần cấu thành bản mô tả này một cách đầy đủ bằng viện dẫn.

Bản mô tả này bao gồm sự kết hợp bất kỳ giữa các nhóm được mô tả trên với nhiều biến thể khác nhau. Trong toàn bộ bản mô tả, các nhóm và các phần tử thay thế của chúng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhằm cung cấp các gốc và hợp chất ổn định.

Với những đặc tả trên đây giải thích các nguyên lý của sáng chế, các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả và các ví dụ được cung cấp nhằm mục đích minh họa, cần hiểu rằng nhiều phương án cải biến khác của sáng chế có thể được thực hiện miễn là không tách rời phạm vi của sáng chế thuộc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây cũng như các phương án tương đương.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



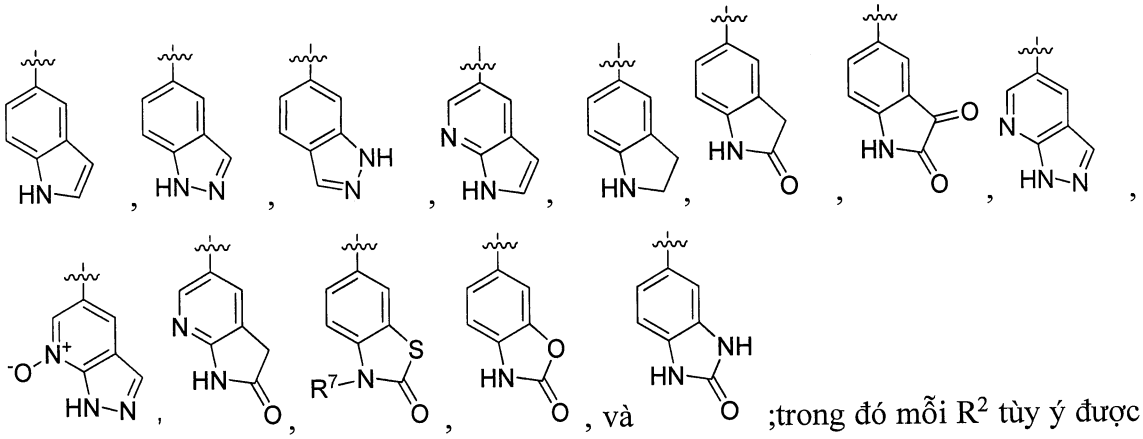
trong đó:

X là N hoặc CR^6;

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm gồm có:

H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -$(CH_2)_{1-2}O$-C_{1-5}alkyl, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$C(CH_3)_2OCH_3$, -$CH_2SO_2CH_3$, -C(=O)H, -NH-C_{1-5}alkyl, -N(C_{1-5}alkyl)$_2$, -C(=O)N(H)C_{1-5}alkyl, -C(=O)N(C_{1-5}alkyl)$_2$, -C_{3-8}xycloalkyl, -(CH_2)-C_{3-8}xycloalkyl, -$CH(CH_3)$-C_{3-8}xycloalkyl, -NH-C_{3-8}xycloalkyl, -C(=O)NH-xyclopropyl,-C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, azetiđinyl, phenyl, benzyl, oxetanyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, -CH_2-pyrazinyl, furanyl, thienyl, và pyriđinyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, oxetanyl, azetiđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, pyriđinyl, pyrazinyl, furanyl và thienyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -OH, và -C(=O)OC_{1-5}alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có:



;trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng một thành phần được chọn từ nhóm gồm có: ^3H, halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=$CHCH_2OH$, -$(CH_2)_3COH$, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -C_{1-5}alkyl, -S-C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$NR^{3a}R^{3b}$, -OH, -$(CH_2)_{1-3}OH$, -$CH=CHCH_2OH$, -C_{3-8}xycloalkyl, piperiđinyl, piperazinyl, morpholinyl, và pyriđyl;

mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H và C_{1-5}alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có: H, halo, -CH_3, và -CF_3;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkoxy, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -$NR^{5a}R^{5b}$, azetiđinyl, và morpholinyl; mỗi R^{5a} và R^{5b} được chọn độc lập từ nhóm gồm có: -C_{1-5}alkyl, và -C_{1-5}haloalkyl;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có: H, -OH, -CHF_2, và -Br; và

R^7 là H hoặc -C_{1-5}alkyl;

và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^6 là H.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a) R^1 là H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, -$(CH_2)_3$-OH, -$C(CH_3)_2OCH_3$, -$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}alkyl, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$CH_2SO_2CH_3$, -NH-C_{1-5}alkyl, -$N(C_{1-5}alkyl)_2$, -C(=O)N(H)C_{1-5}alkyl, hoặc -C(=O)$N(C_{1-5}alkyl)_2$; hoặc

b) R^1 là H, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}alkoxy, -$(CH_2)_3$-OH, -$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}alkyl, -$C(CH_3)_2OCH_3$, hoặc -$CH(CH_3)OCH_3$; hoặc

c) R^1 là -C_{3-8}xycloalkyl, -(CH_2)-C_{3-8}xycloalkyl, -$CH(CH_3)$-C_{3-8}xycloalkyl, NH-C_{3-8}xycloalkyl, -C(=O)NH-xyclopropyl, -C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, azetiđinyl, phenyl, benzyl, oxetanyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, -CH_2-pyrazinyl, furanyl, thienyl, hoặc pyriđinyl, trong đó các vòng -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, oxetanyl, azetiđinyl, và pyriđinyl mỗi loại tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, -OH, và -C(=O)OC_{1-5}alkyl; hoặc

d) R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-floxyclopropyl, 3-floxyclobutyl, xyclopropanol, 2-furyl, 3-metyloxetan-3-yl, 2-tetrahyđrofuran-3-yl, tetrahyđropyran-4-yl, 2-thienyl, xyclopentylmetyl, pyrazin-2-ylmetyl, -C(=O)NH-

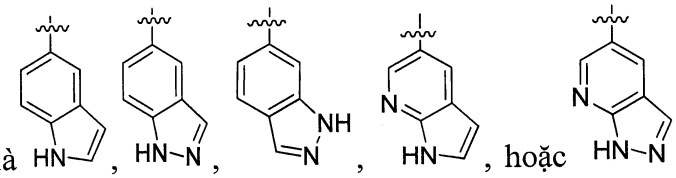
xyclopropyl, -C(=O)-NH-phenyl, -C(=O)-azetiđinyl, -C(=O)-pyroliđinyl, hoặc NH-xyclohexyl; hoặc

e) R^1 là -C_{3-8}xycloalkyl, phenyl, -CH_2-phenyl, hoặc pyriđyl, trong đó mỗi phenyl, -CH_2-phenyl, hoặc pyriđyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}haloalkyl, -C_{1-5}haloalkoxy, và -OH; hoặc

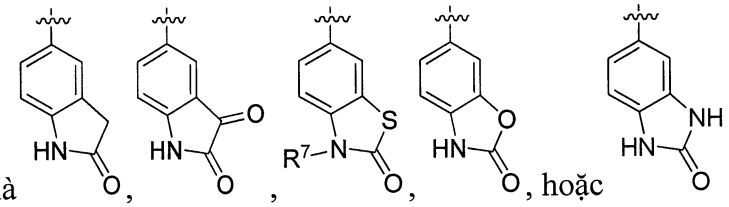
f) R^1 là phenyl, 2-clophenyl, 4-flophenyl, 4-(điflometyl)phenyl, 4-(triflometyl)phenyl, 4-(triflometoxy)phenyl, 4-flo-3-metyl-phenyl, *p*-tolyl, *m*-tolyl, pyriđyl, 2-clo-4-pyriđyl, 2-bromo-4-pyriđyl, 2-flo-4-pyriđyl, 2-[^{19}F]flo-4-pyriđyl, 2-[^{18}F]flo-4-pyriđyl, 5-flo-2-pyriđyl, 6-flo-3-pyriđyl, hoặc pyriđin-2-ol; hoặc

g) R^1 là -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5},haloalkyl, hoặc -C_{3-8}xycloalkyl, trong đó -C_{3-8}xycloalkyl tùy ý được thế bằng halo.

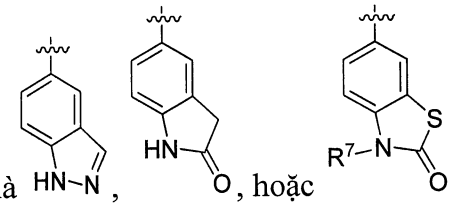
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a) R^2 là 

;trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=CHCH$_2$OH, -(CH$_2$)$_3$COH, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl; hoặc

b) R^2 là 

,trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -CN, -OH, CH=CHCH$_2$OH, -(CH$_2$)$_3$COH, C(=O)OC_{1-5}alkyl, và phenyl; và R^7 là H hoặc -CH_3; hoặc

c) R^2 là 

,trong đó mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, -C_{1-5}alkyl, -C_{1-5}alkenyl, -

CN, -OH, $CH=CHCH_2OH$, $-(CH_2)_3COH$, $C(=O)OC_{1-5}$alkyl, và phenyl; và R^7 là H hoặc $-CH_3$; hoặc

d) R^2 là 1H-inđazol-3-ol, 1H-inđazol-5-yl, 1H-inđazol-6-yl, 3-bomo-1H-inđazol-5-yl, 3-flo-1H-inđazol-5-yl, 1H-inđazol-3-cacbonitril, (E)-3-(1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol, (1H-inđazol-7-yl)propan-1-ol, 4-clo-1H-inđazol-6-yl, 4-metyl-1H-inđazol-6-yl, 7-bromo-1H-inđazol-5-yl, 7-phenyl-1H-inđazol-5-yl, 7-propyl-1H-inđazol-5-yl, 5-metyl 1H-inđazol-7-carboxylat, *tert*-butyl 1H-inđazol-1-carboxylat, 1H-inđol-5-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl, hoặc 1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl; hoặc

e) R^2 là inđolin-2-on, 7-metyl-inđolin-2-on, 7-flo-inđolin-2-on, 7-clo-inđolin-2-on, inđolin-2,3-đion, 1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on, 1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on, 3H-1,3-benzoxazol-2-on, 4-flo-3H-1,3-benzoxazol-2-on, 4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-on, 3H-1,3-benzothiazol-2-on, 4-metyl-3H-1,3-benzothiazol-2-on, 3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on, hoặc 4-clo-3H-1,3-benzothiazol-2-on; hoặc

f) R^2 là 1H-inđazol-3-ol, 1H-inđazol-5-yl, 3-bomo-1H-inđazol-5-yl, 3-flo-1H-inđazol-5-yl, 1H-inđazol-3-cacbonitril, (E)-3-(1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol, (1H-inđazol-7-yl)propan-1-ol, 7-bromo-1H-inđazol-5-yl, 7-phenyl-1H-inđazol-5-yl, 7-propyl-1H-inđazol-5-yl, 5-metyl 1H-inđazol-7-carboxylat, *tert*-butyl 1H-inđazol-1-carboxylat, inđolin-2-on, 7-metyl-inđolin-2-on, 7-flo-inđolin-2-on, 7-clo-inđolin-2-on, 3H-1,3-benzothiazol-2-on, 4-metyl-3H-1,3-benzothiazol-2-on, 3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on, hoặc 4-clo-3H-1,3-benzothiazol-2-on.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là H, halo, $-C_{1-5}$alkyl, $-C_{1-5}$haloalkyl, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, hoặc -OH.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là H, flo hoặc $-CH_3$.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là H, -OH, $-C_{1-5}$alkyl, $-C_{1-5}$haloalkyl, hoặc $-C_{1-5}$haloalkoxy, tốt nhất là trong đó R^5 là H.

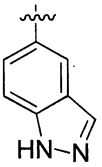
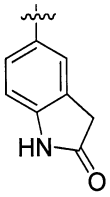
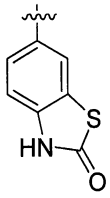
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^6 là H.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^7 là H.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a) X là N;

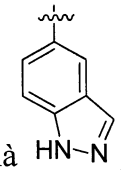
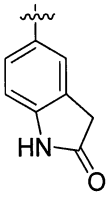
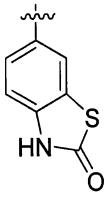
R^1 là H, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, C_{1-5}alkoxy, phenyl, hoặc C_{3-8}xycloalkyl, trong đó C_{3-8}xycloalkyl và phenyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế halo;

R^2 là  ,  , hoặc  ; và

R^3 là H, C_{1-5}alkyl, hoặc C_{1-5}haloalkyl; hoặc

b) X là CR^6, trong đó R^6 là H;

R_1 là H, C_{1-5}alkyl, C_{1-5}haloalkyl, C_{1-5}alkoxy, phenyl, hoặc C_{3-8}xycloalkyl, trong đó C_{3-8}xycloalkyl và phenyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng 1-3 nhóm thế halo;

R_2 là  ,  , hoặc  ;mỗi R^2 tùy ý được thế một cách độc lập bằng halo, và -C_{1-5}alkyl;

R^3 là H, C_{1-5}alkyl, hoặc C_{1-5}haloalkyl; và

R^4 là H.

11. Hợp chất được chọn từ:

a) nhóm gồm có:

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-(4-flophenyl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-clo-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(2-clophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-6-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-clo-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-clo-2-xyclopentyl-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

tert-butyl 5-(5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđazol-1-carboxylat;

3-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(5-flo-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(5-metyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(5-metoxy-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-tert-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

5-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on;

2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

6-[2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

6-(2-phenylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

3-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2-(4-flophenyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-(6-flo-3-pyriđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[5-flo-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(5-bromo-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

5-[2-(4-flophenyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-(2-phenylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;

5-[2-(4-flophenyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-phenyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[5-flo-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

6-[2-xyclopentyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-xyclohexyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-xyclohexyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-isobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

(triệt quang)- 5-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-(xyclopentylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2- benzyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-(pyrazin-2-ylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

2-xyclopentyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-tert-butyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-xyclopentyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-tert-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;

5-[2-(4-flophenyl)-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

6-[2-phenyl-5-(1-piperiđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(5-morpholino-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[5-(đimetylamino)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(5-(điflometyl)-2-phenyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;

6-[2-[4-(điflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[7-(điflometyl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(7-isopropyl-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(2-(4-flophenyl)-5-(hydroxymetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;

6-(2-(4-flophenyl)-7-hydroxy-5-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;

5-(2-(3-hydroxypropyl)-5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)indolin-2-on;

5-(2-xyclobutyl-5-metyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)indolin-2-on;

5-(2-etyl-5-metyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)indolin-2-on;

5-[2-(3-metyloxetan-3-yl)-5-(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]indolin-2-on;

5-[2-(2-metoxyetyl)-5-(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]indolin-2-on;

2-xyclobutyl-5-xyclopropyl-3-(1H-indazol-5-yl)imidazo[4,5-b]pyridin;

5-xyclopropyl-3-(1H-indazol-5-yl)-2-isopropyl-imidazo[4,5-b]pyridin;

6-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

Azetidin-1-yl-[3-(1H-indazol-5-yl)-5-(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]metanon;

6-[5-amino-2-(4-flophenyl)imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

5-[2-(1-etylpropyl)-5-(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]indolin-2-on;

5-(2-isopropyl-5-metyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)indolin-2-on;

3-(1H-indazol-5-yl)-N-phenyl-5-(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-carboxamit;

5-xyclopropyl-2-(4-flophenyl)-3-(1H-indazol-5-yl)imidazo[4,5-b]pyridin;

5-(2-xyclopropyl-5-metyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)indolin-2-on;

5-[2,5-bis(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]indolin-2-on;

3-(1H-indazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imidazo[4,5-b]pyridin;

2-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(2-thienyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(2-furyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-(5-clo-2-xyclopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;

(triệt quang)-5-[2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-(2,2-đimetylpropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

(triệt quang)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(triệt quang)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-xyclopentyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđrobenzimiđazol-2-on;

6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

2-tert-butyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-(5-hyđroxy-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

2-(4-flophenyl)-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-etoxy-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

1-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]xyclopropanol;

2-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(R/S)-2-(1-floetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-tert-butyl-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(m-tolyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(p-tolyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-N,N-đimetyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;

3-(1H-inđazol-5-yl)-N-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;

N-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

N-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-amin;

N-xyclohexyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-amin;

6-[2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(2-xyclobutyl-5-metyl-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(2-xyclopropyl-7-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(2-xyclopropyl-5-metyl-7-morpholino-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

5-clo-2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-xyclopropyl-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[5-(điflometyl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

6-[5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(2-xyclopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-(2-xyclobutyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)-5-metylsulfanyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-ol;

2-xyclopropyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-metoxy-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

6-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

6-[2-tetrahyđropyran-4-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

(R/S)-6-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

6-[2-(etoxymetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

6-[2-tert-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

5-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

(R)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(S)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-sec-butyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(5-flo-2-pyriđyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-5-isopropyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-tert-butyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-N-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;

[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]-pyroliđin-1-yl-metanon;

2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

4-[2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-[4-(triflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-[4-(triflometoxy)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-[4-(triflometyl)phenyl]imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

tert-butyl 3-[3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]azetiđin-1-carboxylat;

5-[2-(azetiđin-3-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-(2,5-đimetylimiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2-on;

2-xyclopentyl-3-(1H-inđol-5-yl)-5-piperazin-1-yl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

Metyl 3-[3-(2-oxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]propanoat;

3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-(2-xyclobutyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-3-metylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on;

3-(7-3H-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-phenyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2,5-bis(triflometyl)-3-(7-vinyl-1H-inđazol-5-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-(5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;

3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-clo-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-etyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-etoxy-3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-xyclopropyl-3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-isopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

7-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-oxiđo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-7-ium-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-xyclobutyl-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(2-etyl-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)inđolin-2,3-đion;

5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(1,1-đifloetyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2,5-bis(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

N-(2-floetyl)-2-isopropyl-N-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-amin;

5-[2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2,3-đion;

Metyl 3-[3-(2,3-đioxoinđolin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]propanoat;

2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-(2-floetoxy)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(E)-3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)prop-2-en-1-ol;

3-(5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-yl)propan-1-ol;

3-(7-propyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(E)-3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)prop-2-en-1-ol;

3-(3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-5-yl)propan-1-ol;

3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-propyl-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

4-[3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-yl]pyriđin-2-ol;

3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(điflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[7-morpholino-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

4-[3-(1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-yl]morpholin;

2-(1,1-đifloropropyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2-(1,1,2,2,2-pentafloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

3-(3-flo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2-etoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

2-metoxy-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-etoxy-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-etoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-metoxy-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(metylsulfonylmetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(3-floxyclobutyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(3-floxyclobutyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-floxyclobutyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(1-metoxy-1-metyl-etyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(1,1-đifloetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(1-flo-1-metyl-etyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-flo-1-metyl-etyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-xyclopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(*R)-2-(1-floetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(*S)-2-(1-floetyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floxyclopropyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(1-floxyclopropyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-N-isopropyl-N-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-2-carboxamit;

2-(2-clo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(điflometyl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(4-clo-1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-metyl-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-clo-inđolin-2-on;

7-clo-5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-(điflometyl)-2-isopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;

5-[2-(1,1-đifloetyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-flo-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-metyl-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-clo-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-flo-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

Metyl 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-7-carboxylat;

Metyl 5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-7-carboxylat;

2-(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;

5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-flo-inđolin-2-on;

3-(4-metyl-1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

3-(1H-inđazol-6-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;

3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-3-cacbonitril;

5-[2-(điflometyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1H-inđazol-3-ol;

6-[2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

3-(3-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

7-clo-5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-flo-2-isopropyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;

2-isopropyl-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-isopropyl-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-alyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-(prop-1-en-2-yl)-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-xyclobutyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

7-metyl-5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

5-[2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;

2-isopropyl-3-(4-metyl-1H-inđazol-6-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

7-clo-5-[2-metyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-etyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-etyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

7-metyl-5-[2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on;

2-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(2-pyriđyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-xyclopropyl-5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(điflometyl)-2-(4-flophenyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-phenyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-[5-(điflometyl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-7-flo-inđolin-2-on;

5-(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-metyl-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-bromo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2-flo-4-pyriđyl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(2-(hyđroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;

(1-(1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-yl)metanol;

7-metyl-5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

5-(2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-1H-inđazol;

1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-[6-(điflometyl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;

1-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;

6-[2-(điflometyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on;

7-clo-5-(2-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-3-ol;

3-(điflometyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

6-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin;

2-(4-flophenyl)-1-inđolin-5-yl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;

2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-[3-bromo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-[2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

6-flo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-[3-bromo-6-flo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-[6-flo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

1-(1H-inđol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

7-metyl-5-(2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

5-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1H-inđazol;

6-(2-metyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on;

1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;

7-clo-5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;

5-(2-xyclopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;

5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;

7-flo-5-(2-isopropylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

7-flo-5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

7-flo-5-(2-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

7-flo-5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

(RS)-7-flo-5-[2-tetrahyđrofuran-3-yl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

7-flo-5-[2-(metoxymetyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;

(RS)-5-[2-(1-metoxyetyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on;

7-flo-5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

2-isopropyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

2-(3-flopropyl)-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(3-flopropyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

2-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

1-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

2-metyl-1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin;

1-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

7-metyl-5-(6-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

7-flo-5-(6-metylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

5-(2-xyclopropyl-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)inđolin-2-on;

2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-[2-(4-flophenyl)-6-metyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-[6-clo-2-(4-flophenyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-[2-(4-flophenyl)-6-metoxy-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

6-clo-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

6-tert-butoxy-2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

2-(4-flophenyl)-1-(1H-inđol-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

1-(1H-inđol-5-yl)-2-phenyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-[3-bromo-2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

6-metyl-2-phenyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

2-isopropyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

2-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin;

5-(3-bromo-6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;

5-[3-bromo-2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;

5-[3-bromo-2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;

5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-[2-phenyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-[2-(4-flophenyl)-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-[2-xyclopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on;

5-(6-metyl-2-phenyl-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;

5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;

5-[2-metyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-1,3-đihyđropyrolo[2,3-b]pyriđin-2-on;

5-(2-etylpyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metyl-inđolin-2-on;

(*R)-2-(sec-butyl)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(*S)-2-(sec-butyl)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(*R)-2-(sec-butyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(*S)-2-(sec-butyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(*R)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

(*S)-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-floetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)-5-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(xyclopropylmetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-propyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(metoxymetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isobutyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-metoxy-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(1,1-điflopropyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2,6-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(5-flo-2-isopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;

5-(6-(điflometyl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;

1-(7-metyl-2-oxoinđolin-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-2-carbalđehyt;

2-(2-clo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(2-bromo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(2-^{19}flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin;

2-(2-[^{18}F]flo-4-pyriđyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin; và

và các muối dược dụng tương ứng; hoặc

b) nhóm gồm có:

3-(7-etyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-isopropyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1H-inđazol-7-cacbonitril;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-6-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-6-metyl-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-metyl-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

7-metyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-7-metyl-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-7-metoxy-2,5-bis(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-xyclopropyletyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-metylxyclopropyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-metylxyclopropyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(1-metoxyetyl)-5-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

6-clo-3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

3-(7-clo-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)-2-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin;

5-(4-(đimetylamino)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;

5-(4-(azetiđin-1-yl)-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on;

5-(4-metoxy-2-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on; và

5-(2,4-đimetyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl)-7-metylinđolin-2-on; và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất là:

a) 5-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]inđolin-2-on, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

b) 2-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

c) 3-(1H-inđazol-5-yl)-2-isopropyl-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

d) 6-[2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin-3-yl]-3H-1,3-benzothiazol-2-on, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

e) 2-isopropyl-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

f) 2-(điflometyl)-3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-5-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

g) 3-(7-metyl-1H-inđazol-5-yl)-2,5-bis(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin,và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

h) 7-flo-5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]inđolin-2-on, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

i) 5-(điflometyl)-3-(1H-inđazol-5-yl)-2-(triflometyl)imiđazo[4,5-b]pyriđin, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng; hoặc

j) 5-[2-isopropyl-6-(triflometyl)pyrolo[2,3-b]pyriđin-1-yl]-7-metyl-inđolin-2-on, và các muối dược dụng, các oxit N hoặc các solvat của chúng.

13. Dược phẩm chứa:

(A) lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng, các oxit N hoặc solvat của chúng; và

(B) ít nhất một tá dược dược dụng.

14. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất theo điểm 12 mục i) hoặc mục j) và ít nhất một tá dược dược dụng.