



(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)



1-0031039

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/437

(13) B

(21) 1-2018-05541

(22) 30/06/2017

(86) PCT/EP2017/066255 30/06/2017

(87) WO2018/007249 11/01/2018

(30) PA 2016 00397 04/07/2016 DK; PA 2016 00612 11/10/2016 DK; PA 2017 00236 04/04/2017 DK

(45) 25/02/2022 407

(43) 27/05/2019 374A

(73) H. LUNDBECK A/S (DK)

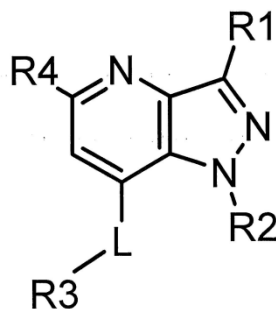
Ottoliavej 9, 2500 Valby, Denmark

(72) KEHLER, Jan (DK); JUHL, Karsten (DK); MARIGO, Mauro (IT); VITAL, Paulo, Jorge, Vieira (PT); JESSING, Mikkel (DK); LANGGÅRD, Morten (DK); RASMUSSEN, Lars, Kyhn (DK); CLEMENTSON, Carl, Martin, Sebastian (SE).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 1H-PYRAZOLO[4,3-B]PYRIDIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PDE1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin có công thức (I) dùng làm chất ức chế PDE1 để sử dụng làm thuốc, cụ thể là để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất là chất ức chế enzym PDE1 và sử dụng chúng làm thuốc, cụ thể là để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm có chứa hợp chất theo sáng chế và phương pháp điều trị rối loạn bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong toàn bộ đơn này có viện dẫn đầy đủ đến các tài liệu công bố khác nhau. Việc bộc lộ các tài liệu công bố trong đơn này bằng cách viện dẫn nhằm mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Nucleotit vòng (cN) thông tin thứ hai, adenosin monophosphat vòng (cAMP) và guanosin monophosphat vòng (cGMP) đóng vai trò quan trọng trong tăng truyền tín hiệu nội bào, bằng cách điều hòa protein kinaza phụ thuộc cN (PKA và PKG), EPAC (Protein Trao Đổi Được Hoạt Hóa Bằng cAMP), phosphoprotein phosphataza, và/hoặc kênh cation qua cửa cN. Trong noron, điều này bao gồm sự hoạt hóa của kinaza phụ thuộc cAMP và cGMP và sự phosphoryl hóa tiếp theo của protein tham gia vào sự điều hòa cấp tính của sự truyền qua synap cũng như là tham gia vào sự biệt hóa và tồn tại của noron. Nồng độ nội bào của cAMP và cGMP được điều hòa nghiêm ngặt bởi tốc độ sinh tổng hợp bằng xyclaza và bởi tốc độ thoái hóa bằng phosphodiesteraza (PDE, EC 3.1.4.17). PDE là hydrolaza lưỡng kim làm bất hoạt cAMP/cGMP bằng cách thủy phân xúc tác đối với liên kết este 3', tạo thành monophosphat 5' bất hoạt. Vì PDE tạo ra phương thức duy nhất để làm thoái hóa các nucleotit vòng cAMP và cGMP trong tế bào, PDE đóng vai trò thiết yếu trong việc truyền tín hiệu nucleotit vòng. Hoạt tính xúc tác của PDE là để phá vỡ cN qua phổ nồng độ cN trong tất cả các tế bào, và cơ chế điều hòa thay đổi của chúng là để hợp nhất và giao tiếp chéo với vô số con đường truyền tín hiệu. Các PDE cụ thể được nhắm đến để làm rời rạc các ngăn bên trong tế bào mà chúng kiểm soát hàm lượng cN và khắc tạo môi trường vi mô đối với

nhiều signalosome cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

Trên cơ sở độ đặc hiệu cơ chất, các họ PDE có thể được chia thành ba nhóm: 1) PDE đặc hiệu cAMP, mà bao gồm PDE4, PDE7, và PDE8, 2) enzym chọn lọc cGMP PDE5 và PDE9, và 3) PDE cơ chất kép, PDE1, PDE2, PDE3, cũng như là PDE10 và PDE11.

Trước đây có tên là PDE được kích thích bằng calmodulin (CaM-PDE), PDE1 là duy nhất trong đó nó được điều hòa phụ thuộc vào Ca^{2+} thông qua calmodulin (CaM, protein liên kết Ca^{2+} 16 kDa) tạo phức hợp với bốn Ca^{2+} (xem tài liệu, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Do đó, PDE1 thể hiện sự kết nối điều hòa thú vị giữa nucleotit vòng và Ca^{2+} nội bào. Họ PDE1 được mã hóa bởi ba gen: PDE1A (được lập bản đồ trên nhiễm sắc thể người 2q32), PDE1B (vị trí trên nhiễm sắc thể người, hcl: 12q13) và PDE1C (hcl: 7p14.3). Chúng có các vùng khởi động thay thế và làm tăng tập hợp protein bằng cách nối thay thế mà khác biệt ở thuộc tính điều hòa, ái lực cơ chất, hoạt tính đặc hiệu, hằng số hoạt hóa đối với CaM, sự phân bố mô và khối lượng phân tử của chúng. Hơn 10 đồng phân ở người được xác định. Khối lượng phân tử của chúng thay đổi từ 58 đến 86 kDa đối với mỗi monome. Miền điều hòa đầu tận cùng N mà chứa hai miền liên kết Ca^{2+} /CaM và hai vị trí phosphoryl hóa làm phân biệt các protein tương ứng của chúng và điều biến các chức năng sinh hóa của chúng. PDE1 là PDE cơ chất kép và kiểu phụ PDE1C với hoạt tính ngang bằng đối với cAMP và cGMP ($K_m \approx 1-3 \mu\text{M}$), trong khi đó các kiểu phụ PDE1A và PDE1B có sự ưu tiên đối với cGMP (K_m đối với cGMP $\approx 1-3 \mu\text{M}$ và đối với cAMP $\approx 10-30 \mu\text{M}$).

Kiểu phụ PDE1C được làm giàu ở mức độ cao trong não và đặc biệt là ở trong thể vân (PDE1B), vùng hải mã (PDE1A) và vỏ não (PDE1A) và sự định vị này được bảo toàn giữa các loài (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083–1099). Trong vỏ não, PDE1A chủ yếu có mặt ở các lớp vỏ não sâu 5 và 6 (các lớp đầu ra), và được dùng làm yếu tố đánh dấu đặc trưng đối với các lớp vỏ não sâu. Chất ức chế PDE1 làm tăng cường hàm lượng của cN thông tin thứ hai dẫn đến tính dễ bị kích thích của noron được tăng cường.

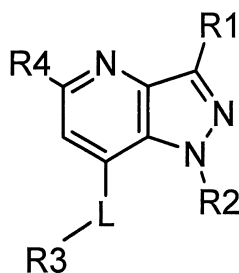
Do đó, PDE1 là đích trị liệu để điều hoà con đường truyền tín hiệu nội bào, tốt hơn là trong hệ thần kinh và chất ức chế PDE1 có thể làm tăng cường hàm lượng của các chất truyền tin thứ hai cAMP/cGMP dẫn đến sự điều chỉnh các quy trình noron và dẫn đến sự biểu hiện của các gen liên quan đến độ mềm dẻo của noron, các yếu tố dinh dưỡng thần kinh, và các phân tử bảo vệ thần kinh. Các thuộc tính tăng cường độ mềm dẻo của noron cùng với sự điều chỉnh đối với sự truyền qua synap làm cho chất ức chế PDE1 là ứng viên tốt để làm chất trị liệu trong nhiều tình trạng bệnh thần kinh và tâm thần. Đánh giá chất ức chế PDE1 trong mẫu động vật (xem tài liệu ví dụ Blokland et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22(4), 349-354; và Medina, A. E. Frontiers in Neuropharmacology (2011), 5(Feb.), 21) đã đề xuất khả năng sử dụng để trị liệu của chất ức chế PDE1 trong rối loạn thần kinh, ví dụ như Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington và trong rối loạn tâm thần ví dụ như Rối loạn Tăng động Giảm Chú ý (Attention Deficit hyperactivity Disorder - ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, tình trạng suy giảm nhận thức và tình trạng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (cognitive impairment associated with schizophrenia - CIAS) và hội chứng chân không yên. Cũng đã có các đơn sáng chế yêu cầu bảo hộ cho chất ức chế PDE1 hữu dụng trong các bệnh mà có thể được làm thuyên giảm bằng cách tăng cường sự truyền tín hiệu progesteron chẳng hạn như rối loạn chức năng tình dục nữ (ví dụ WO 2008/070095).

Hợp chất theo sáng chế có thể mang lại các phương án thay thế cho các phương pháp điều trị trên thị trường hiện nay đối với các rối loạn thoái hóa thần kinh và/hoặc tâm thần, việc điều trị mà không hiệu nghiệm ở tất cả các bệnh nhân. Do đó, vẫn có nhu cầu về phương pháp thay thế để điều trị các bệnh này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Enzym PDE1 được biểu hiện ở Hệ Thần kinh Trung ương (Central Nervous System - CNS), làm cho họ gen này trở thành nguồn hấp dẫn của các đích mới để điều trị các rối loạn tâm thần và thoái hóa thần kinh.

Theo đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó:

L được chọn từ nhóm gồm có NH, CH₂, S và O;

R1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, C₁-C₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₅ floalkyl và C₃-C₅ xycloalkyl đơn vòng no;

R2 được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng no, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl; tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có metyl, flo, hydroxy, xyano và metoxy;

R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là metyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

L là CH_2 và R3 là NH mà được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ floalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ floalkoxy và $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy; hoặc

L là CH_2 và R3 là NH mà được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ floalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ floalkoxy và $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy;

R4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyridonyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ floalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ đoterialkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ floalkoxy, xyclopropyloxy, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_3$ đoterialkoxy và $-\text{N-R}_5\text{R}_6$ trong đó mỗi R5 và R6 độc lập được chọn từ H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl và $\text{C}_1\text{-C}_3$ đoterialkyl; hoặc

R4 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ floalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ đoterialkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ floalkoxy, xyclopropyloxy, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_3$ đoterialkoxy và $-\text{N-R}_5\text{R}_6$ trong đó mỗi R5 và R6 độc lập được chọn từ H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl và $\text{C}_1\text{-C}_3$ đoterialkyl; hoặc

R4 là dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh tất cả chúng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl và $\text{C}_1\text{-C}_4$ floalkyl;

và muối được dụng của chúng.

Việc đề cập đến Hợp chất I bao gồm bazơ tự do của Hợp chất I, muối được dụng của Hợp chất I, chẳng hạn như muối cộng axit của Hợp chất I, hỗn hợp triet quang của Hợp chất I, hoặc chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học tương ứng của Hợp chất I, và các dạng đa hình và vô định hình của Hợp chất I cũng như là các dạng hổ biến của Hợp chất I. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như là solvat hóa với dung môi được dụng chẳng hạn như nước, etanol và dung môi tương tự. Nhìn chung, dạng solvat hóa được coi như là tương đương với dạng không solvat hóa theo mục đích của sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong trị liệu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có công thức (I), và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), để sử dụng trong việc điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm gồm có Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần chẳng hạn như Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (Attention Deficit hyperactivity Disorder - ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt - CIAS), hoặc bệnh não khác như hội chứng chân không yên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm gồm có Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần chẳng hạn như Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (CIAS), hoặc bệnh não khác như hội chứng chân không yên, mà phương pháp này có chứa việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) cho bệnh nhân cần chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I), để sản xuất thuốc để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm gồm có Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần chẳng hạn như Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (CIAS), hoặc bệnh não khác như hội chứng chân không yên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Enzym PDE1:

Họ isozym PDE1 bao gồm nhiều chất đồng phân PDE1 biến thể ghép nối. Có ba kiểu phụ là PDE1A, PDE1B và PDE1C, được chia tiếp thành nhiều chất đồng phân. Trong ngữ cảnh của sáng chế này, PDE1 và enzym PDE1 đồng nghĩa với nhau và dùng để chỉ các enzym PDE1A, PDE1B và PDE1C cũng như là chất đồng phân của chúng trừ khi có chỉ dẫn khác.

Chất ức chế PDE1:

Trong ngữ cảnh của sáng chế, hợp chất được coi là chất ức chế PDE1 nếu lượng cần để đạt được mức độ IC_{50} của đồng phân bất kỳ trong số ba đồng phân PDE1 bằng 10 micro mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là nhỏ hơn 9 micro mol, chẳng hạn như 8 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 7 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 6 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 5 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 4 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 3 micro mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 2 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 1 micro mol hoặc nhỏ hơn, cụ thể là 500 nM hoặc nhỏ hơn.

Nhìn chung, hợp chất theo sáng chế thể hiện tính chọn lọc về phía đồng phân PDE1B có nghĩa là hợp chất này mạnh hơn làm chất ức chế PDE1B hơn là làm chất ức chế PDE1A và/hoặc PDE1C. Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất này mạnh hơn ít nhất là hai lần, mạnh hơn năm lần hoặc mạnh hơn mười lần làm chất ức chế PDE1B hơn là làm chất ức chế PDE1A và/hoặc PDE1C. Theo các phương án được ưu tiên hơn, hợp chất này mạnh hơn ít nhất là mười lăm lần hoặc mạnh hơn hai mươi lần làm chất ức chế PDE1B hơn là làm chất ức chế PDE1A và/hoặc PDE1C.

Theo các phương án được ưu tiên lượng cần thiết của chất ức chế PDE1 cần để đạt được mức độ IC_{50} của PDE1B là 400nM hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 300 nM hoặc nhỏ hơn, 200nM hoặc nhỏ hơn, 100 nM hoặc nhỏ hơn, hoặc thậm chí 80 nM hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 50 nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ như 25 nM hoặc nhỏ hơn. Tính chọn lọc về phía đồng phân PDE1B có thể ngăn ngừa các tác dụng không mong muốn có thể có liên quan đến sự ức chế PDE1A và/hoặc PDE1C. Ví dụ như các tác dụng ngoại vi không mong muốn có thể có.

Phần tử thế:

Trong bản mô tả này, "được thế tùy ý" có nghĩa là gốc được chỉ ra có thể được thế hoặc không được thế, và khi được thế là được thế một lần, hai lần, hoặc ba lần. Cần hiểu rằng khi không có phần tử thế được chỉ ra đối với gốc "được thế tùy ý", thì vị trí đó được chiếm giữ bởi nguyên tử hydro.

Như dùng trong ngữ cảnh của sáng chế, các thuật ngữ "halo" và "halogen" được sử dụng thay thế lẫn nhau và dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Khoảng giá trị được đưa ra có thể được chỉ ra thay thế lẫn nhau bằng "-" (dấu gạch ngang) hoặc "đến", ví dụ thuật ngữ " C_1 - C_3 alkyl" tương đương với " C_1 đến C_3 alkyl".

Các thuật ngữ " C_1 - C_3 alkyl", " C_1 - C_4 alkyl", " C_1 - C_5 alkyl", " C_1 - C_6 alkyl", " C_1 - C_7 alkyl" và " C_1 - C_8 alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng (tức là không phân nhánh) hoặc mạch nhánh có từ một lên đến tám nguyên tử cacbon, bao gồm tất cả. Ví dụ về nhóm này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, n-hexyl, n-heptyl và n-octyl.

Thuật ngữ " C_1 - C_3 floalkyl" dùng để chỉ C_1 - C_3 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo.

Các thuật ngữ, " C_1 - C_4 đoteri-alkyl" và " C_1 - C_3 đoteri-alkyl" dùng để chỉ C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_3 alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được chỉ định là đoteri. Ví dụ về " C_1 - C_3 đoteri-alkyl" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tridoterimetetyl, 1,1-didoterietetyl, 2,2,2-tridoterietetyl và 1,1,2,2,2-pentadoterietetyl.

Thuật ngữ C_3 - C_8 xycloalkyl đơn vòng no dùng để chỉ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Thuật ngữ "heteroaryl có 5 cạnh" dùng để chỉ vòng đơn vòng thơm có 5 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl và thiadiazolyl và thiophenyl.

Thuật ngữ " C_1 - C_3 alkoxy" dùng để chỉ gốc có công thức $-OR'$, trong đó R' dùng để chỉ C_1 - C_3 alkyl như xác định ở trên.

Thuật ngữ " C_1 - C_3 floalkoxy" dùng để chỉ gốc có công thức $-OR'$, trong đó R' dùng để chỉ C_1 - C_3 floalkyl như xác định ở trên.

Thuật ngữ, " C_1 - C_3 đoteri-alkoxy" dùng để chỉ C_1 - C_3 alkoxy trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được chỉ định là đoteri. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tridoterimetoxo, 1,1-didoterietoxo, 2,2,2-tridoterietoxo và 1,1,2,2,2-pentadoterietoxo.

Các thuật ngữ "dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh" dùng để chỉ vòng đơn vòng no chứa từ 1 đến 3, 4, hoặc 5 nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở oxazolidin-2-on, azetidin-2-on, imidazolidin-2-on, pyrrolidin-2-on, imidazolidin-2,4-dion, oxazolidin-2,4-dion hoặc piperidin-2-on.

Các dạng đồng phân và hỗn hợp:

Khi hợp chất theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng việc đề cập đến hợp chất bất kỳ sẽ, trừ khi được xác định theo cách khác, bao hàm hợp chất tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang cũng như là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang ở tỷ lệ bất kỳ. Ví dụ như, hợp chất Ví dụ 15 được điều chế dưới dạng chất triệt quang và gồm cả (*R*)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-metyl-N-(1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin và (*S*)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-metyl-N-(1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin cũng như là hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh này ở tỉ lệ bất kỳ, bao gồm hỗn hợp triệt quang. Chất đồng phân đối ảnh R của hợp chất Ví dụ 15 được ký hiệu là "15a" trong khi chất đồng phân đối ảnh S được ký hiệu là "15b".

Khi hợp chất theo sáng chế được chỉ ra với hậu tố "chất đồng phân đối ảnh 1" hoặc "chất đồng phân đối ảnh 2" cần hiểu rằng chất đồng phân đối ảnh này có thể là chất đồng phân đối ảnh S hoặc chất đồng phân đối ảnh R. Tức là "chất đồng phân đối ảnh 1" có thể là chất đồng phân đối ảnh S hoặc chất đồng phân đối ảnh R và "chất đồng phân đối ảnh 2" có thể là chất đồng phân đối ảnh S hoặc chất đồng phân đối ảnh R. Khi cả chất đồng phân đối ảnh 1 và chất đồng phân đối ảnh 2 đều được lấy ví dụ đối với hợp chất thì một chất là chất đồng phân đối ảnh S và chất kia là chất đồng phân đối ảnh R. Ví dụ như hợp chất Ví dụ 123 là 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-N-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1; và hợp chất Ví dụ 124 là 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-N-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2. Theo đó nếu ví dụ như hợp chất Ví dụ 123 có thể được xác định là chất đồng phân đối ảnh R, thì hợp chất Ví dụ 124 sẽ là chất đồng phân đối ảnh S và ngược lại.

Một số hợp chất theo sáng chế được lấy ví dụ chỉ ở một dạng chất đồng phân đối ảnh, như ví dụ như hợp chất Ví dụ 125: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2, mà được điều chế từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2. Trong trường hợp này thì chất đồng phân đối ảnh tương ứng ("chất đồng phân đối ảnh 1") có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1. Do đó, chất đồng phân đối ảnh tương ứng ("chất đồng phân đối ảnh 1") cũng là hợp chất theo sáng chế mà có thể được yêu cầu bảo hộ riêng rẽ. Do đó Ví dụ 125 gồm cả hai dạng chất đồng phân đối ảnh, mà mỗi dạng có thể được yêu cầu bảo hộ riêng rẽ, mặc dù chỉ "chất đồng phân đối ảnh 2" được điều chế và được thử nghiệm trong thử nghiệm PDE1. Chất đồng phân đối ảnh R của hợp chất Ví dụ 125 được ký hiệu là "125a" trong khi chất đồng phân đối ảnh S được ký hiệu là "125b". Cùng nguyên tắc như vậy áp dụng cho các hợp chất được lấy ví dụ khác mà chỉ một chất đồng phân đối ảnh được điều chế đối với nó.

Hóa học lập thể tuyệt đối đối với hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng tinh thể học tia X hoặc lưỡng sắc tròn dao động.

Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng hõ biến khác nhau và dự định rằng các dạng hõ biến bất kỳ mà hợp chất có thể tạo thành được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất được đơteri hóa:

Sáng chế cũng có chứa hợp chất được đơteri hóa. Thuật ngữ "hợp chất được đơteri hóa" dùng để chỉ hợp chất có chứa một hoặc nhiều nguyên tử mà được chỉ định là đơteri.

Nhận thấy rằng các nguyên tố có mặt ở mức độ phong phú tự nhiên của đồng vị trong hầu hết các hợp chất tổng hợp, và dẫn đến sự kết hợp vốn có của đơteri. Mức độ phong phú tự nhiên của đồng vị của các đồng vị hydro chẳng hạn như đơteri là khoảng 0,015%. Do đó, như dùng trong bản mô tả này, việc chỉ định nguyên tử là đơteri ở vị trí dùng để chỉ rằng mức độ phong phú của đơteri lớn hơn đáng kể so với mức độ độ phong phú tự nhiên của đơteri. Nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đồng vị cụ thể được dự định là thể hiện đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tử đó, như rõ ràng đối

với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đoteri có mặt ở khoảng mức độ phong phú tự nhiên của đồng vị của nó.

Theo một số phương án, việc chỉ định của vị trí dưới dạng "D" trong hợp chất có sự kết hợp đoteri nhỏ nhất lớn hơn 50% ở vị trí đó. Theo một số phương án, việc chỉ định của vị trí dưới dạng "D" trong hợp chất có sự kết hợp đoteri nhỏ nhất lớn hơn 60%, chẳng hạn như lớn hơn 65%, chẳng hạn như lớn hơn 70%, chẳng hạn như lớn hơn 75%, chẳng hạn như lớn hơn 80% ở vị trí đó. Theo phương án được ưu tiên, việc chỉ định của vị trí dưới dạng "D" trong hợp chất có sự kết hợp đoteri nhỏ nhất lớn hơn 85%, chẳng hạn như lớn hơn 90% ở vị trí đó. Theo phương án được ưu tiên hơn, việc chỉ định của vị trí dưới dạng "D" trong hợp chất có sự kết hợp đoteri nhỏ nhất lớn hơn 95%, chẳng hạn như lớn hơn 97%, chẳng hạn như lớn hơn 99% ở vị trí đó.

Hợp chất được đoteri hóa theo sáng chế là hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử của phân tử thế ở vị trí R4 được chỉ định là đoteri.

Muối được dụng:

Hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng dưới dạng chất tự do hoặc dưới dạng muối được dụng của chúng. Khi hợp chất có công thức (I) có chứa bazơ tự do, muối này được điều chế theo phương thức thông thường bằng cách xử lý dung dịch hoặc huyền phù của bazơ tự do có công thức (I) với đương lượng mol của axit được dụng. Các ví dụ đại diện về axit hữu cơ và vô cơ thích hợp được mô tả dưới đây.

Muối được dụng trong bản mô tả này được dự định dùng để chỉ muối không độc, tức là chấp nhận được về mặt sinh lý. Thuật ngữ muối được dụng bao gồm muối được tạo thành bằng axit vô cơ và/hoặc hữu cơ chẳng hạn như axit clohydric, axit hydrobromic, axit phosphoric, axit nitơ, axit sulphuric, axit benzoic, axit xitric, axit gluconic, axit lactic, axit maleic, axit succinic, axit tartaric, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit glutamic, axit pyroglutamic, axit salixylic, axit salixylic, sacarin và axit sulfonic, chẳng hạn như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic và axit benzensulfonic. Một số axit liệt kê ở trên là đi- hoặc tri-axit, tức là axit chứa hai hoặc ba hydro axit, chẳng hạn như axit phosphoric, axit sulphuric, axit fumaric và axit maleic.

Ví dụ khác về các axit và bazơ hữu dụng để tạo thành muối được dụng có thể được tìm thấy ví dụ trong tài liệu Stahl and Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008.

Lượng hữu hiệu để điều trị:

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" của hợp chất có nghĩa là lượng đủ để chữa trị, làm giảm bớt hoặc ngăn chặn một phần các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhất định và các biến chứng của nó trong sự can thiệp trị liệu có chứa việc dùng hợp chất này. Lượng thích hợp để thực hiện điều này được định nghĩa là "lượng hữu hiệu để điều trị". Lượng hữu hiệu cho mỗi mục đích sẽ phụ thuộc vào độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tổn thương cũng như là khối lượng và tình trạng chung của đối tượng. Cần hiểu rằng việc xác định liều lượng thích hợp có thể đạt được bằng cách sử dụng thí nghiệm thông thường, bằng cách xây dựng ma trận của các giá trị và thử nghiệm các điểm khác nhau trong ma trận, mà đều nằm trong khả năng thông thường của bác sĩ được đào tạo.

Sự điều trị và việc điều trị:

Trong bản mô tả này, "sự điều trị" hoặc "việc điều trị" được dự định dùng để chỉ việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích làm giảm bớt, ngăn chặn, ngăn chặn một phần hoặc trì hoãn sự tiến triển của biểu hiện lâm sàng của bệnh, hoặc chữa trị bệnh. Bệnh nhân cần điều trị tốt hơn là động vật có vú, cụ thể là con người.

Đường dùng:

Dược phẩm có thể được tạo chế phẩm cụ thể để dùng theo đường thích hợp bất kỳ chẳng hạn như đường miệng, qua trực tràng, qua mũi, qua má, dưới lưỡi, qua da và ngoài đường tiêu hóa (ví dụ dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch); đường miệng được ưu tiên.

Rõ ràng rằng đường dùng sẽ phụ thuộc vào tình trạng chung và tuổi của đối tượng cần điều trị, bản chất của tình trạng bệnh cần điều trị và thành phần hoạt tính.

Dược phẩm và tá dược:

Trong phần dưới đây, thuật ngữ, "tá dược" hoặc "tá dược được dụng" dùng để chỉ tá dược dùng cho dược phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất độn, chất chống dính, chất gắn kết, chất phủ, chất màu, chất làm tan rã, chất tạo hương vị, chất

làm trượt, chất làm trơn, chất bảo quản, chất hấp thụ, chất làm ngọt, dung môi, tá dược lỏng và chất phụ trợ.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất có công thức (I), chẳng hạn như một của hợp chất bộc lộ trong Phần Thí Nghiệm trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề xuất quy trình sản xuất dược phẩm có chứa hợp chất có công thức (I). Dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm với tá dược được dụng theo các kỹ thuật thông thường chẳng hạn như các kỹ thuật bộc lộ trong Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 22th edition (2012), Edited by Allen, Loyd V., Jr.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng bao gồm dạng liều lượng rắn dùng qua đường miệng chẳng hạn như viên nén, viên nang, bột và hạt; và dạng liều lượng lỏng dùng qua đường miệng chẳng hạn như dung dịch, nhũ tương, huyền phù và si rô cũng như là bột và hạt để được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp.

Dạng liều lượng rắn dùng qua đường miệng có thể được thể hiện dưới dạng các đơn vị rời (ví dụ viên nén hoặc viên nang cứng hoặc mềm), mỗi đơn vị chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính, và tốt hơn là một hoặc nhiều tá dược thích hợp. Khi thích hợp, dạng liều lượng rắn có thể được điều chế với chất phủ chẳng hạn như chất phủ tan trong ruột hoặc chúng có thể được tạo chế phẩm sao cho tạo ra sự giải phóng thay đổi của thành phần hoạt tính chẳng hạn như giải phóng trì hoãn hoặc kéo dài theo phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực. Khi thích hợp, dạng liều lượng rắn có thể là dạng liều lượng tan rã trong nước bột, chẳng hạn như ví dụ như viên nén tan trong miệng.

Ví dụ về tá dược thích hợp cho chế phẩm rắn dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô, lactoza, manitol, povidon, croscarmelloza natri, sucroza, xyclodextrin, đá talc, gelatin, pectin, magie stearat, axit stearic và alkyl ete bậc thấp của xenluloza. Tương tự, chế phẩm rắn có thể bao gồm tá dược dùng cho chế phẩm giải phóng trì hoãn hoặc kéo dài đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn như glyxeryl monostearat hoặc hypromeloza. Nếu nguyên liệu rắn được sử dụng để dùng qua đường miệng, chế phẩm có thể ví dụ như được điều chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với tá dược rắn và sau đó nén hỗn hợp trong máy tạo viên nén thông thường; hoặc chế phẩm có thể ví dụ như được đặt trong viên nang cứng ví dụ ở dạng bột, viên hoặc viên nén nhỏ. Lượng của tá dược rắn thay đổi trong phạm vi

rộng nhưng thường nằm trong khoảng từ khoảng 25 mg đến khoảng 1 g trong mỗi đơn vị liều lượng.

Dạng liều lượng lỏng dùng qua đường miệng có thể được thể hiện dưới dạng ví dụ như cồn ngọt, si rô, thuốc nhỏ miệng hoặc viên nang nhồi dịch lỏng. Dạng liều lượng lỏng dùng qua đường miệng cũng có thể được thể hiện dưới dạng bột để tạo dung dịch hoặc huyền phù trong dịch lỏng là nước hoặc không phải là nước. Ví dụ về tá dược thích hợp cho chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etanol, propylen glycol, glyxerol, polyetylen glycol, poloxame, sorbitol, poly-sorbat, mono và đi-glyxerit, xyclodextrin, dầu dừa, dầu cọ, và nước. Dạng liều lượng lỏng dùng qua đường miệng có thể ví dụ như được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dịch lỏng là nước hoặc không phải là nước, hoặc bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính vào nhũ tương lỏng dầu-trong-nước hoặc nước-trong-dầu.

Tá dược khác có thể được sử dụng trong chế phẩm dùng theo đường miệng rắn và lỏng, chẳng hạn như chất tạo màu, chất tạo hương vị và chất bảo quản v.v.

Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch, dịch phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương trong nước và không trong nước tiệt trùng để tiêm hoặc truyền, chất cô để tiêm hoặc truyền cũng như là bột tiệt trùng để được hoàn nguyên trong dung dịch hoặc dịch phân tán tiệt trùng để tiêm hoặc truyền trước khi sử dụng. Ví dụ về tá dược thích hợp cho chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, dầu dừa, dầu cọ và dung dịch của xyclodextrin. Chế phẩm trong nước cần phải được đệm thích hợp nếu cần và được làm cho đẳng trương bằng lượng đủ nước muối hoặc glucoza.

Các loại khác của dược phẩm bao gồm thuốc đạn, thuốc xông, kem, gel, miếng dán da, vật cấy ghép và chế phẩm để dùng qua má hoặc dưới lưỡi.

Cần thiết rằng tá dược dùng cho dược phẩm bất kỳ đáp ứng với đường dùng dự kiến và tương thích với các thành phần hoạt tính.

Liều lượng:

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/kg khối lượng cơ thể đến khoảng 100 mg/kg khối lượng

cơ thể trong mỗi ngày. Cụ thể là, liều lượng hàng ngày có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg khối lượng cơ thể đến khoảng 50 mg/kg khối lượng cơ thể trong mỗi ngày. Liều lượng chính xác phụ thuộc vào tần suất và phương thức sử dụng, giới tính, tuổi, khối lượng, và tình trạng chung của đối tượng cần điều trị, bản chất và độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị, các bệnh đồng thời bất kỳ cần điều trị, hiệu quả mong muốn của việc điều trị và các yếu tố khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Liều lượng dùng qua đường miệng điển hình đối với người lớn nằm trong khoảng từ 0,1-1000 mg/ngày của hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như 1-500 mg/ngày, chẳng hạn như 1-100 mg/ngày hoặc 1-50 mg/ngày. Thuận lợi là, hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng liều lượng đơn vị chứa hợp chất này ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 500 mg, chẳng hạn như 10 mg, 50 mg 100 mg, 150 mg, 200 mg hoặc 250 mg hợp chất theo sáng chế.

Các tác giả sáng chế đã xác định hợp chất mà là chất ức chế PDE1, và do vậy hữu dụng để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà hữu hiệu trong việc ức chế PDE1 để sử dụng làm thuốc trong việc điều trị cho động vật có vú, tốt hơn là người.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối cộng axit được dùng của chúng, cũng như là dược phẩm chứa hợp chất này, để sử dụng trong việc điều trị bệnh não mà có thể là rối loạn thoái hóa thần kinh hoặc rối loạn tâm thần. Theo phương án được ưu tiên rối loạn thoái hóa thần kinh được chọn từ nhóm gồm có Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington. Theo phương án được ưu tiên khác rối loạn tâm thần được chọn từ nhóm gồm có Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (CIAS). Rối loạn não khác có thể là ví dụ như hội chứng chân không yên.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh não mà có thể là rối loạn thoái hóa thần kinh hoặc rối loạn tâm thần, mà phương pháp này có chứa bước dùng cho động vật có vú lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm của hợp chất có công thức (I). Ví dụ về rối loạn thoái hóa thần kinh mà có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington, mà phương pháp này có chứa bước

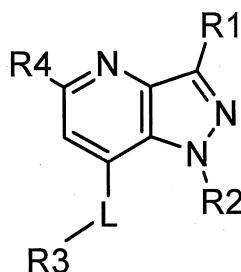
dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I). Ví dụ về rối loạn tâm thần mà có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (ADHD), trầm cảm, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (CIAS). Rối loạn não khác cần điều trị có thể là ví dụ như hội chứng chân không yên.

Các phương án của sáng chế

Trong phần dưới đây, các phương án của sáng chế được bộc lộ. Phương án thứ nhất được ký hiệu là E1, phương án thứ hai được ký hiệu là E2 và v.v.

Theo phương án thứ nhất E1 sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)

E1. Hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó:

L được chọn từ nhóm gồm có NH, CH₂, S và O;

R1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, C₁-C₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₃ floalkyl và C₃-C₅ xycloalkyl đơn vòng no;

R2 được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng no, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl; tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có metyl, flo, hydroxy, xyano và metoxy;

R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là metyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

L là CH₂ và R3 là NH mà được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

L là CH₂ và R3 là NH mà được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy;

R4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyridonyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ đơterialkyl, C₁-C₃ floalkoxy, xyclopropyloxy, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ đơterialkoxy và -N-R5R6 trong đó mỗi R5 và R6 độc lập được chọn từ H, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ đơterialkyl; hoặc

R4 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ đơterialkyl, C₁-C₃ floalkoxy, xyclopropyloxy, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ đơterialkoxy và -N-R5R6 trong đó mỗi R5 và R6 độc lập được chọn từ H, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ đơterialkyl; hoặc

R4 là dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh tất cả chúng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl;

và muối được dụng của chúng.

E2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó:

L được chọn từ nhóm gồm có NH, CH₂, S và O;

R1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, C₁-C₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₃ floalkyl và C₃-C₅ xycloalkyl đơn vòng no;

R2 được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng no, oxetanyl, tetrahydrofuranlyl, và tetrahydropyranlyl; tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có metyl, flo, hydroxy, xyano và metoxy;

R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là metyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy;

R4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyridonyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ đoterialkyl, C₁-C₃ floalkoxy, xyclopropyloxy, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ đoterialkoxy và -N-R5R6 trong đó mỗi R5 và R6 độc lập được chọn từ H, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ đoterialkyl; hoặc

R4 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ đoterialkyl, C₁-C₃ floalkoxy, xyclopropyloxy, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ đoterialkoxy và -N-R5R6 trong đó mỗi R5 và R6 độc lập được chọn từ H, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ đoterialkyl; hoặc

R4 là dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh tất cả chúng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl;

E3. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 hoặc 2, trong đó L là NH.

E4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 hoặc 2, trong đó L là CH₂.

E5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 hoặc 2, trong đó L là S.

E6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 hoặc 2, trong đó L là O.

E7. Hợp chất theo phương án 1, trong đó:

L là CH₂ và R3 là NH mà được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

L là CH₂ và R3 là NH mà được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy.

E8. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó R2 được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng no, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, tất cả chúng không được thế.

E9. Hợp chất theo phương án 8, trong đó R2 được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, xyclopropyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl.

E10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều metyl.

E11. Hợp chất theo phương án 10, trong đó R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, tất cả chúng có thể được thế bằng một metyl.

E12. Hợp chất theo phương án 10, trong đó R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, tất cả chúng không được thế.

E13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó R3 là etyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều metyl.

E14. Hợp chất theo phương án 13, trong đó R3 là etyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, tất cả chúng có thể được thế bằng một metyl.

E15. Hợp chất theo phương án 13, trong đó R3 là etyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, tất cả chúng không được thế.

E16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó R3 là metyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều metyl.

E17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó R3 là etyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều metyl.

E18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 16 đến 17, trong đó heteroaryl có 5 cạnh này được thế bằng một metyl.

E19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 16 đến 17, trong đó heteroaryl có 5 cạnh này không được thế.

E20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 16 đến 19, trong đó heteroaryl có 5 cạnh này được chọn từ thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl và thiadiazolyl và thiophenyl.

E21. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 20, trong đó R4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyridonyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một

lần bằng phần tử thể được chọn từ nhóm gồm có halogen, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ alkoxy.

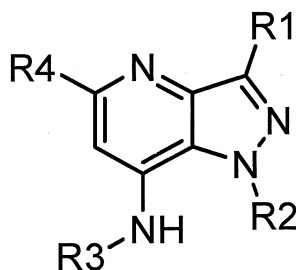
E22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 20, trong đó R₄ là heteroaryl có 5 cạnh mà được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ floalkyl.

E23. Hợp chất theo phương án 22, trong đó R₄ là heteroaryl có 5 cạnh mà được thể tùy ý bằng một hoặc hai metyl.

E24. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22 đến 23, trong đó heteroaryl có 5 cạnh này được chọn từ thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl và thiadiazolyl và thiophenyl.

E25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 20, trong đó R₄ là dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh tất cả chúng có thể được thể tùy ý một lần bằng phần tử thể được chọn từ oxo, C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl.

E26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3 và từ 8 đến 25 có công thức (Ib)



(Ib)

trong đó:

R₁ được chọn từ nhóm gồm có hydro, C₁-C₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và C₃-C₅ xycloalkyl đơn vòng no;

R₂ được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng no, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, tất cả chúng có thể được thể tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm có metyl, flo, hydroxy, xyano và metoxy;

R3 là methyl được thế bằng phenyl, pyridonyl hoặc pyridinyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, C₁-C₃ alkyl và metoxy; hoặc

R3 là methyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ floalkyl; hoặc

R3 là ethyl được thế bằng phenyl, pyridonyl hoặc pyridinyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, C₁-C₃ alkyl và metoxy; hoặc

R3 là ethyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ floalkyl;

R4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyridonyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R4 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ floalkyl;

và muối được dụng của chúng.

E27. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có:

1: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

2: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-methylthiazol-2-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

3: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

4: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(2-methylloxazol-5-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

5: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(2-methyltriazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

6: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(1-methyltriazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 7: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 8: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 9: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 10: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 11: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 12: 1-xyclopropyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 13: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-propylpyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 14: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 15: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-metyl-*N*-(1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 16: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 17: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 18: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 19: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 20: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(thiazol-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 21: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 22: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(4-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 23: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(*m*-tolylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 24: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(*p*-tolylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 25: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 26: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-etyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 27: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 28: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1,3-dimetyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 29: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 30: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 31: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 32: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 33: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 34: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-3-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 35: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 36: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 37: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 38: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyloxazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 39: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 40: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 41: *N*-benzyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 42: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 43: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 44: *N*-[(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 45: 3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on;
- 46: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((2-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 47: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 48: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-etyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 49: 3-(1-isopropyl-3-methyl-7-(((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-methylpyridin-2(1*H*)-on;
- 50: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-((4-metyloxazol-2-yl)methyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 51: *N*-((1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 52: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 53: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 54: *N*-[(1,5-dimethylpyrazol-3-yl)methyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 55: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 56: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 57: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 58: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-((1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat;
- 59: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 60: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(1-methylpyrazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 61: 5-(1,3-dimethylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 62: 1-isopropyl-5-(2-metoxo-3-pyridyl)-3-methyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 63: 1-isopropyl-5-(2-metoxypheⁿyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 64: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-phenyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 65: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-metyl-3-thienyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 66: 5-(1,5-đimetylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 67: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 68: 3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 69: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1;
- 70: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 71: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 72: 5-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]oxymetyl]-2-metyl-oxazol;
- 73: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrimidin-4-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 74: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 75: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylpyrimidin-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 76: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrazin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 77: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 78: 4-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on;
- 79: 5-(2-(etylamino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 81: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxo-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 82: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 83: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-flopyrimidin-2-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 84: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 85: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 86: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxo-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 87: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 88: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxyphenyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 89: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flophenyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 90: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 91: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 92: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 93: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 94: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 95: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 96: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-*N*-[(6-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 97: 5-(2-isopropoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 98: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 99: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(2*H*-tetrazol-5-yl)metyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 100: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(2-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 101: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(6-metyl-2-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 102: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 103: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 104: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 105: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylpyrimidin-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 106: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 107: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 108: 3-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on;
- 109: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(1-etylpyrazol-4-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 110: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-propylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 111: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 112: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 113: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 114: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 115: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(3-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 116: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(6-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 117: *N*-[[6-(diflometyl)-3-pyridyl]metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 118: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 119: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1;

- 120: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 121: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1;
- 122: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 123: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1;
- 124: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 125: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 126: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 127: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 128: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 129: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 130: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ylmetyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 131: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 132: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 133: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;

- 134: 3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 135: 3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 136: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1;
- 137: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 138: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1;
- 139: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 140: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1;
- 141: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 142: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 143: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 144: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2;
- 145: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 146: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 147: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-thiazol-2-ylpyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 148: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(5-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 149: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 150: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-metyl-oxazolidin-2-on;
- 151: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on;
- 152: 1-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]azetidin-2-on;
- 153: 1-tert-butyl-3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]imidazolidin-2-on;
- 154: 1-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]pyrolidin-2-on;
- 155: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-4-metyl-oxazolidin-2-on;
- 156: 4-etyl-3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on;
- 157: *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]metyl]-5-metoxy-pyridin-3-amin;
- 158: *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]metyl]-1-metyl-1,2,4-triazol-3-amin;
- 159: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-7-[2-(5-metoxy-3-pyridyl)etyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;
- 160: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-[2-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;
- 161: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 162: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 163: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 164: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylsulfanyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;
- 165: *N*-[[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 166: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[[5-(flometyl)isoxazol-3-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 167: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[[3-(flometyl)isoxazol-5-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 168: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-oxazol-2-yl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 169: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(3-metyltriazol-4-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 170: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 171: 3-[1-isopropyl-7-[(2-metoxy-3-pyridyl)metylamino]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 172: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 173: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 174: 5-(2-xyclopropoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 175: 1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 176: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxypyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 177: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 178: *N*-[[2-(diflometyl)-3-pyridyl]methyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 179: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrimidin-4-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 180: 5-(2-(etoxy-1,1-d₂)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 181: 5-(2-(etoxy-d₅)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 182: 5-(2-(etoxy-2,2,2-d₃)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 183: 1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-5-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 184: 3-(diflometyl)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 185: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 186: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 187: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-(1*H*-pyrazol-3-ylmethylamino)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 188: 5-[2-(diflometoxy)-3-pyridyl]-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 189: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 190: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 191: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-etoxy-3-pyridyl)methyl]-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 192: 5-[2-(dimethylamino)-3-pyridyl]-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxyphenyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 193: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 194: 1-isopropyl-3-methyl-5-(3-methylisoxazol-4-yl)-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 195: 1-isopropyl-3-methyl-5-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 196: 1-isopropyl-3-methyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 197: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 198: 5-(2-(etyl(methyl)amino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxybenzyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 199: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 200: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-5-(4-metyloxazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 201: 5-[2-(dimethylamino)-3-pyridyl]-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 202: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-5-(4-metyloxazol-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 203: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]-5-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

và muối được dùng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này.

E28. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có:

1: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

2: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

3: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

4: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

5: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

6: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

7: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

8: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

9: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

10: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

11: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

12: 1-xyclopropyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 13: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-propyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 14: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 15: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-metyl-*N*-(1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (triệt quang);
- 15a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-metyl-*N*-(1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 15b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-metyl-*N*-(1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 16: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 17: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 18: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 19: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 20: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(thiazol-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 21: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 22: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(4-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 23: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(*m*-tolylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 24: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(*p*-tolylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 25: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 26: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-etyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 27: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 28: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1,3-dimetyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 29: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 30: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 31: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 32: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 33: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 34: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-3-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 35: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 36: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 37: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 38: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyloxazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 39: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 40: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ylmetyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 41: *N*-benzyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 42: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 43: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 44: *N*-[(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 45: 3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on;
- 46: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((2-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 47: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 48: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-etyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 49: 3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on;
- 50: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((4-metyloxazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 51: *N*-((1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 52: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 53: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 54: *N*-[(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 55: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 56: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 57: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 58: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat;
- 59: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 60: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 61: 5-(1,3-dimetylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 62: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 63: 1-isopropyl-5-(2-metoxyphenyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 64: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-phenyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 65: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-metyl-3-thienyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 66: 5-(1,5-dimetylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 67a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 67b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 68a: (*R*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 68b: (*S*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 69: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 70: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 71: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 72: 5-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]oxymetyl]-2-metyl-oxazol;
- 73: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrimidin-4-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 74: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 75: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylpyrimidin-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 76: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrazin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 77: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 78: 4-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on;
- 79: 5-(2-(etylamino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 81: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 82: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 83: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-flopyrimidin-2-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 84: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 85: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 86: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 87: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 88: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxyphenyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 89: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flophenyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 90: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 91: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 92: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 93: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(2-methyltetrazol-5-yl)methyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 94: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 95: 1-isopropyl-5-(2-methoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-methoxy-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 96: 1-isopropyl-5-(2-methoxy-3-pyridyl)-*N*-[(6-methoxy-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 97: 5-(2-isopropoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 98: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 99: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-(2*H*-tetrazol-5-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 100: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 101: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(6-methyl-2-pyridyl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 102: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-methoxy-2-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 103: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(2-methyl-4-pyridyl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 104: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-methoxy-4-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 105: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(2-methylpyrimidin-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 106: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-methoxy-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 107: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 108: 3-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on;
- 109: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(1-etylpyrazol-4-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 110: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-propylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 111: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxi-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 112: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxi-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 113: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 114: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 115: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(3-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 116: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(6-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 117: *N*-[[6-(điflometyl)-3-pyridyl]metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 118: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxi-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 119: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

120: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

121: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

122: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

123: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

124: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

125a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

125b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

126a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

126b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

127a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 127b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-N-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 128a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 128b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 129a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 129b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 130a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ylmetyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 130b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ylmetyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 131a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 131b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 132a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 132b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 133a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 133b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 134a: (*R*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

134b: (*S*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

135a: (*R*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

135b: (*S*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

136: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

137: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

138: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

139: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

140: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

141: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

142: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

143: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

144a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

144b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

145: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

146: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

147: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-thiazol-2-yl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

148: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(5-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

149: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

150: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-metyl-oxazolidin-2-on;

151: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on;

152: 1-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]azetidin-2-on;

153: 1-tert-butyl-3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]imidazolidin-2-on;

154: 1-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]pyrolidin-2-on;

155: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-4-metyl-oxazolidin-2-on;

156: 4-etyl-3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on;

157: *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)metyl]-5-metoxy-pyridin-3-amin;

158: *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)metyl]-1-metyl-1,2,4-triazol-3-amin;

159: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-7-[2-(5-metoxy-3-pyridyl)etyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;

160: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-[2-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;

161: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

162: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

163: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

164: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylsulfanyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;

165: *N*-[[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

166: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[[5-(flometyl)isoxazol-3-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

167: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[[3-(flometyl)isoxazol-5-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

168: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-oxazol-2-yl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

169: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(3-metyltriazol-4-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

170: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 171: 3-[1-isopropyl-7-[(2-methoxy-3-pyridyl)methylamino]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 172: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-methoxy-4-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 173: 1-isopropyl-5-(2-methoxy-3-pyridyl)-3-methyl-*N*-[(2-methylthiazol-5-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 174: 5-(2-xylopropoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-[(2-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 175: 1-isopropyl-*N*-[(2-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 176: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-methoxypyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 177: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 178: *N*-[[2-(difluoromethyl)-3-pyridyl)methyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 179: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-methoxypyrimidin-4-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 180: 5-(2-(etoxy-1,1-^d₂)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-[(2-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 181: 5-(2-(etoxy-^d₅)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-[(2-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 182: 5-(2-(etoxy-2,2,2-^d₃)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-[(2-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 183: 1-isopropyl-*N*-[(2-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-5-(2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 184: 3-(difluoromethyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 185: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 186: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 187: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-(1*H*-pyrazol-3-ylmethylamino)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 188: 5-[2-(diflometoxy)-3-pyridyl]-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxo-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 189: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 190: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 191: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-etoxy-3-pyridyl)methyl]-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 192: 5-[2-(dimethylamino)-3-pyridyl]-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxiphenyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 193: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 194: 1-isopropyl-3-methyl-5-(3-methylisoxazol-4-yl)-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 195: 1-isopropyl-3-methyl-5-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 196: 1-isopropyl-3-methyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-4-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 197: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxo-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 198: 5-(2-(etyl(methyl)amino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxybenzyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amine;

199: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amine;

200: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

201: 5-[2-(đimetyl-amino)-3-pyridyl]-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

202: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

203: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

và muối được dùng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này.

E29. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có:

6: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

7: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

21: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

29: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

32: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

39: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

47: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

50: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((4-metyloxazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 56: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 57: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 67a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 67b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 77: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 82: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 85: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 86: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 88: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxyphenyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 89: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flophenyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 90: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 92: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 94: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 100: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(2-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 101: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(6-metyl-2-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 107: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 111: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 113: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 118: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 119: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 120: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 135a: (*R*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 135b: (*S*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 136: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 137: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 137: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

140: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

141: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

180: 5-(2-(etoxy-1,1-d₂)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

181: 5-(2-(etoxy-d₅)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

182: 5-(2-(etoxy-2,2,2-d₃)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

191: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-etoxy-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

và muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này.

E30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 29, trong đó hợp chất này có giá trị IC₅₀ PDE1A, PDE1B hoặc PDE1C, được xác định như mô tả trong phần "thử nghiệm ức chế PDE1", bằng 10 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 5 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 4 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 3 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 2 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 1 micro mol hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 500 nM hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 400 nM hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 300 nM hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 200 nM hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 100 nM hoặc nhỏ hơn.

E31. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 29 để sử dụng trong trị liệu.

E32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 29, để sử dụng làm thuốc.

E33. Dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 29 và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá dược được dụng.

E34. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 29 để sử dụng trong việc điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm gồm có Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần chẳng hạn như Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (CIAS), hoặc bệnh não khác như hội chứng chân không yên.

E35. Phương pháp điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm gồm có Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc điều trị rối loạn tâm thần chẳng hạn như Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (CIAS), hoặc bệnh não khác như hội chứng chân không yên, mà phương pháp này có chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 29 cho bệnh nhân cần chúng.

E36. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 29, để sản xuất thuốc để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm gồm có Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần chẳng hạn như Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt (CIAS), hoặc bệnh não khác như hội chứng chân không yên.

Tất cả các tài liệu tham khảo, bao gồm tài liệu công bố, đơn sáng chế và bằng sáng chế, được viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng và đến cùng phạm vi như thể mỗi tài liệu tham khảo này được chỉ ra riêng rẽ và cụ thể để được kết hợp để tham khảo và được nêu trong toàn bộ nội dung của nó (đến phạm vi lớn nhất mà luật cho phép).

Các tiêu đề và tiêu đề phụ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ để thuận tiện, và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Việc sử dụng bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (bao gồm "chẳng hạn như", "ví dụ như", "ví dụ", và "chẳng hạn") trong bản mô tả này chỉ nhằm để minh

họa rõ hơn cho sáng chế, và không đặt ra giới hạn cho phạm vi của sáng chế trừ khi được chỉ ra là có nghĩa khác.

Việc viện dẫn và kết hợp của các tài liệu sáng chế trong bản mô tả này chỉ để thuận tiện, và không phản ánh bất kỳ quan điểm nào về hiệu lực, khả năng cấp bằng sáng chế và/hoặc khả năng thực thi của các tài liệu sáng chế này.

Sáng chế bao gồm tất cả các biến đổi và dạng tương đương của đối tượng được chỉ ra trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo, như pháp luật hiện hành cho phép.

HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ

Bảng 1: Hợp chất theo sáng chế

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
1	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	18	1,6	40
2	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	0,46	0,071	4,9
3	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	0,8	0,11	3
4	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	8,6	0,86	19
5	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(2-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	11	1,8	28

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
6	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	4,8	0,22	5,6
7	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	21	1,1	37
8	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	2,9	0,34	8,9
9	5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	2,6	0,49	17
10	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	4,1	0,47	14
11	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	9,6	0,72	30
12	1-xyclopropyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	200	60	690
13	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-propyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	90	15	340

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
14	5-(2-etoxy pyridin-3-yl)- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	450	38	300
15	5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-metyl- <i>N</i> -(1-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)etyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin (triệt quang)	820	200	ức chế 36% ở 10μM
16	5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-metyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	670	92	1800
17	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	700	54	970
18	5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	450	73	640
19	5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	66	4,6	150
20	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -(thiazol-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	520	37	600
21	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	8,9	0,44	29

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
22	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -(4-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	250	50	430
23	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -(<i>m</i> -tolylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	240	38	750
24	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	380	160	1200
25	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	56	4,6	150
26	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-etyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	140	22	440
27	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	94	6,6	170
28	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1,3-đimetyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	550	85	1900
29	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(4-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	27	1,1	44
30	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	15	1,3	31

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
31	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1,2	0,11	2,1
32	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	4,6	0,14	6,2
33	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1,6	0,41	7,9
34	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(5-metyl-3-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	8,1	1,8	21
35	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(4-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	7,3	1,7	32
36	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(5-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	24	5,2	41
37	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	5,9	0,43	18

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
38	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl- <i>N</i> -[(5-metyloxazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1,1	0,24	13
39	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	8,1	0,43	13
40	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -imidazol-4-ylmetyl)-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	14	1	32
41	<i>N</i> -benzyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	500	45	500
42	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	82	5,8	180
43	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	30	2,4	80
44	<i>N</i> -[(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	19	1,4	70
45	3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on	8	0,62	16

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
46	5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -((2-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	5	0,42	9,7
47	5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -((5-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1,6	0,069	1,8
48	5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-etyl-3-metyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	38	6,3	170
49	3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on	170	20	420
50	5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -((4-metyloxazol-2-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat	9	0,5	16
51	<i>N</i> -((1,2-đimetyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)metyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat	53	9,1	88
52	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1,9	0,17	4,4

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
53	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -(1,2,4-oxadiazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	9,3	0,89	17
54	<i>N</i> -[(1,5-đimetylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	0,39	0,18	4,6
55	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(5-metyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	3,4	0,51	5,5
56	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	16	1	45
57	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	98	4,8	170
58	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)metyl]-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat	1,1	0,17	2,1
59	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -(1,3,4-oxadiazol-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	55	12	120
60	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	6,5	0,59	12

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
61	5-(1,3-đimethylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	550	120	680
62	1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)-3-methyl-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	16	2,4	21
63	1-isopropyl-5-(2-metoxi-phenyl)-3-methyl-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	64	9,4	20
64	1-isopropyl-3-methyl-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]-5-phenyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	52	12	47
65	1-isopropyl-3-methyl-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]-5-(2-methyl-3-thienyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	7,9	1,2	16
66	5-(1,5-đimethylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	210	59	220
67	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]-N-[(1-methylpyrazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	9,6	0,64	27
68	3-methyl-1-[1-methylpropyl]-N-[(2-methyltetrazol-5-yl)methyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	0,79	0,14	1,3

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
69	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]- N-[(1-metylpyrazol-4- yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	14	1,2	40
70	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]- N-[(1-metylpyrazol-4- yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	140	14	360
71	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-N-[(4- metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	170	18	180
72	5-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3- metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7- yl]oxymetyl]-2-metyl-oxazol	14	2,4	39
73	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3- metyl-N-(pyrimidin-4- ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	81	9,2	140
74	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3- metyl-N-(pyrimidin-2- ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	2,1	0,34	8,1
75	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3- metyl-N-[(4-metylpyrimidin-2- yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	9,9	0,81	33
76	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3- metyl-N-(pyrazin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	23	2,9	32

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
77	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	21	0,22	64
78	4-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on	27	3,2	44
79	5-(2-(etylamino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	230	31	260
81	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(4-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1	0,26	4,7
82	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	16	1	35
83	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(5-flopyrimidin-2-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	17	1,2	38
84	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	19	1,8	23

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
85	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(2-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	8,4	0,22	27
86	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(2-metoxý-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	20	0,36	68
87	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	6,3	0,95	13
88	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(2-metoxýphenyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	110	5,1	170
89	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(2-flophenyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	61	1,5	93
90	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	270	12	640
91	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(3-metoxýpyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	27	2,3	70
92	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(4-metoxý-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	47	2,7	110

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
93	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	4,3	0,96	17
94	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1,4	0,065	4,9
95	1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(2-metoxi-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	42	6,4	28
96	1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(6-metoxi-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	18	3,8	5,3
97	5-(2-isopropoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1,4	0,6	9,1
98	5-(2-etoxi-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	7,2	0,58	21
99	5-(2-etoxi-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -(2 <i>H</i> -tetrazol-5-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	0,73	0,31	3,8
100	5-(2-etoxi-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -(2-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	6,3	0,39	21

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
101	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(6-metyl-2-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	20	0,9	43
102	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(6-metoxo-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	8	0,73	34
103	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	5,4	2,9	17
104	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(2-metoxo-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	2,2	0,16	6,3
105	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metylpyrimidin-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	54	12	150
106	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(5-metoxo-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	2,1	0,45	3,9
107	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	110	5,6	170

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
108	3-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on	2,8	0,36	12
109	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(1-etylpyrazol-4-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	4,9	0,66	11
110	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-propylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	11	1,1	8,5
111	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(6-metoxo-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	28	1,4	68
112	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(5-metoxo-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	61	12	100
113	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	110	5,7	130
114	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(5-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	24	3	46
115	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -(3-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	15	2	31

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
116	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(6-fluoro-3-pyridyl)methyl]-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	21	2,4	46
117	<i>N</i> -[[6-(difluoromethyl)-3-pyridyl)methyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	18	2,3	26
118	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(3-methoxy-2-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	13	0,42	88
119	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	12	0,56	29
120	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	4,6	0,27	7,6
121	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]- <i>N</i> -[(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	4	0,47	10
122	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]- <i>N</i> -[(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	2,2	0,15	3,5

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
123	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	54	7	130
124	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	9,7	1,1	21
125	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	1	0,32	4,3
126	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	5,4	0,51	8,4
127	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]- <i>N</i> -[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	1,8	0,31	5,1
128	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	1,2	0,26	4,1

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
129	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	11	1,2	25
130	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -imidazol-4-ylmetyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	11	0,86	25
131	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]- <i>N</i> -[(5-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	0,35	0,042	0,46
132	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	0,14	0,045	0,52
133	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	11	1,3	23
134	3-metyl-1-[1-metylpropyl]- <i>N</i> -[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	0,96	0,12	1,5

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
135	3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	1,9	0,095	3,6
136	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	62	3,2	100
137	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	180	12	340
138	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	93	6,8	180
139	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	330	35	530
140	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]- <i>N</i> -[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	32	1,7	52

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
141	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]- <i>N</i> -[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	44	2,2	76
142	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	0,26	0,1	0,8
143	1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	3,8	0,26	9,2
144	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	14	1,1	23
145	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	0,41	0,095	1,2
146	1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	3,9	0,51	14
147	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-thiazol-2-yl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	12	2,1	28
148	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(5-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	110	58	86

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
149	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	29	2,4	69
150	3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]-5-metyl-oxazolidin-2-on	44	33	13
151	3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on	10	4,7	12
152	1-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]azetidin-2-on	48	32	61
153	1-tert-butyl-3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]imidazolidin-2-on	130	76	270
154	1-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]pyrolidin-2-on	26	3,6	49

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
155	3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]-4-metyl-oxazolidin-2-on	8,2	4,9	3,9
156	4-etyl-3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on	31	31	5,1
157	<i>N</i> -[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-yl]metyl]-5-metoxy-pyridin-3-amin	34	14	77
158	<i>N</i> -[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-yl]metyl]-1-metyl-1,2,4-triazol-3-amin	23	4,9	50
159	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-7-[2-(5-metoxy-3-pyridyl)etyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin	270	70	1600
160	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-[2-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin	23	3,9	56
161	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	60	6,6	120
162	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	100	13	180

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
163	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	120	14	120
164	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylsulfanyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin	6,8	1,6	25
165	<i>N</i> -[[1-(điflometyl)pyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	73	5,9	110
166	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[[5-(flometyl)isoxazol-3-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	2,1	0,16	7,2
167	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[[3-(flometyl)isoxazol-5-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	11	1	33
168	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-oxazol-2-yl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	14	2,6	36
169	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(3-metyltriazol-4-yl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	610	85	170

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
170	1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	42	5,3	46
171	3-[1-isopropyl-7-[(2-metoxi-3-pyridyl)metyl-amino]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]-1 <i>H</i> -pyridin-2-on	290	47	420
172	5-(2-etoxi-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(3-metoxi-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	40	5,5	46
173	1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)-3-metyl- <i>N</i> -[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	49	6,3	26
174	5-(2-xyclopropoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl- <i>N</i> -((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	18	1,5	52
175	1-isopropyl- <i>N</i> -((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-5-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	83	17	130
176	5-(2-etoxi-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(5-metoxypyrimidin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	81	12	93

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
177	3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]-1 <i>H</i> -pyridin-2-on	130	20	180
178	<i>N</i> -[[2-(điflometyl)-3-pyridyl]metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	31	3,2	63
179	5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(6-metoxypyrimidin-4-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	2,8	0,51	7
180	5-(2-(etoxy-1,1-d ₂)pyridin-3-yl)-1-isopropyl- <i>N</i> -((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	27	0,77	78
181	5-(2-(etoxy-d ₅)pyridin-3-yl)-1-isopropyl- <i>N</i> -((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	31	1,6	84
182	5-(2-(etoxy-2,2,2-d ₃)pyridin-3-yl)-1-isopropyl- <i>N</i> -((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	24	1,1	61
183	1-isopropyl- <i>N</i> -((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-5-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	290	38	350

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
184	3-(diflometyl)-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	13	2,4	45
185	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	100	24	92
186	3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)methylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]-1 <i>H</i> -pyridin-2-on	64	15	130
187	3-[1-isopropyl-3-metyl-7-(1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)methylamino]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]-1 <i>H</i> -pyridin-2-on	140	18	250
188	5-[2-(diflometoxy)-3-pyridyl]-1-isopropyl- <i>N</i> -[(2-metoxo-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	61	7,8	60
189	5-(2-etoxo-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(4-metoxypyrimidin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	3,9	0,49	19
190	5-(2-etoxo-3-pyridyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -[(4-metoxypyrimidin-5-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	74	7,9	94
191	5-(2-etoxo-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(2-etoxo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	160	10	400

Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
192	5-[2-(đimetylamin)-3-pyridyl]-1-isopropyl- <i>N</i> -[(4-metoxyphenyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	630	71	490
193	3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metylamin]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl]-1 <i>H</i> -pyridin-2-on	320	54	880
194	1-isopropyl-3-metyl-5-(3-metylisoxazol-4-yl)- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	95	23	21
195	1-isopropyl-3-metyl-5-(1-metyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-yl)- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	420	110	160
196	1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	18	1,7	27
197	5-(2-etoxy-3-pyridyl)- <i>N</i> -[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	190	13	190
198	5-(2-(etyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl- <i>N</i> -(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	1100	240	1000
199	5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	7,4	0,75	26

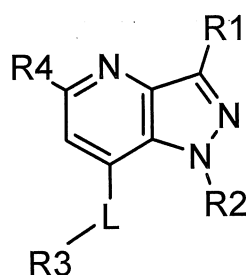
Ví dụ	Hợp chất	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
200	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-5-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	98	18	110
201	5-[2-(đimetyl-amino)-3-pyridyl]-1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	2100	230	2100
202	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	92	14	170
203	1-isopropyl-3-metyl- <i>N</i> -[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-7-amin	410	180	420

Bảng 1 liệt kê giá trị IC₅₀ đối với sự ức chế PDE1 bằng hợp chất theo sáng chế. Giá trị IC₅₀ dùng để chỉ nồng độ (nM) của hợp chất cần để đạt được sự ức chế 50% của enzym PDE1 ở nồng độ cơ chất xác định. Thử nghiệm PDE1 được mô tả trong Phần Thí Nghiệm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

PHẦN THÍ NGHIỆM

Điều chế hợp chất theo sáng chế – phương pháp chung



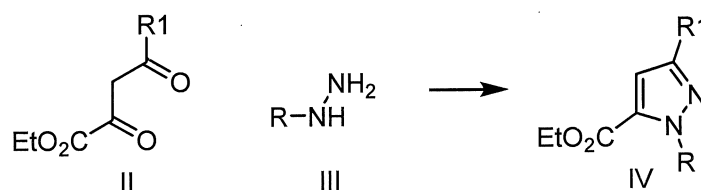
(I)

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa học hữu cơ, hoặc các cải biến mà quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Nguyên liệu bắt đầu dùng trong bản mô tả này có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn như các phương pháp được mô tả trong sách tham khảo tiêu chuẩn chẳng hạn như "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XIII" (published with Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây.

Các sơ đồ này đại diện cho các phương pháp hữu dụng trong việc tổng hợp hợp chất theo sáng chế. Chúng không ràng buộc phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Phương pháp 1:

Sơ đồ 1

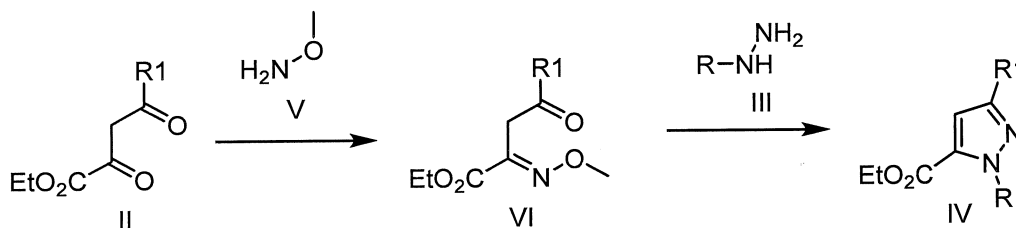


trong đó R1 như được mô tả đối với công thức I và R là hydro hoặc R là R2 như được mô tả đối với công thức I.

Hợp chất có công thức chung IV (Sơ đồ 1) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung II và III.

Phương pháp 2:

Sơ đồ 2

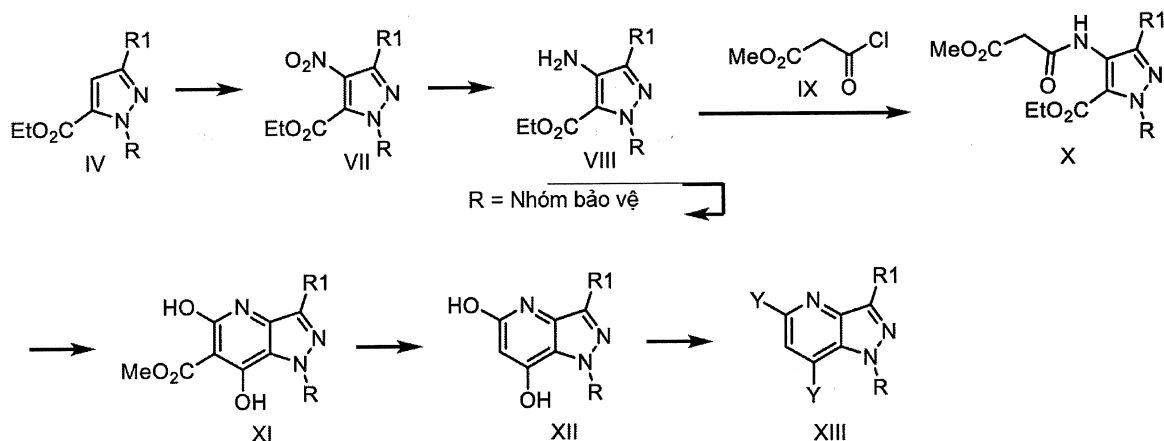


trong đó R1 như được mô tả đối với công thức I và R là R2 như được mô tả đối với công thức I hoặc nhóm bảo vệ chẳng hạn như *para*-metoxy benzyl.

Hợp chất có công thức chung IV (Sơ đồ 2) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung II, III và V như được mô tả trong tài liệu (ví dụ Đơn Sáng Chế Quốc Tế WO2013142307)

Phương pháp 3:

Sơ đồ 3

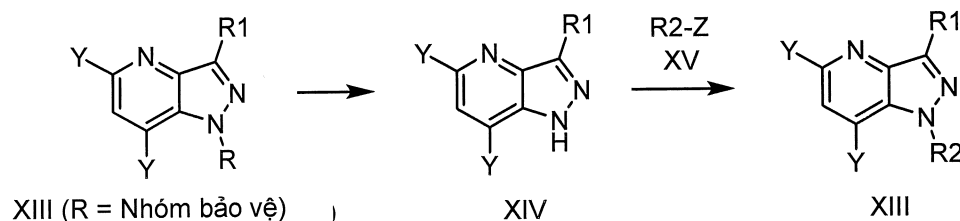


trong đó R1 như được mô tả đối với công thức I, R là R2 như được mô tả đối với công thức I hoặc R là nhóm bảo vệ chẳng hạn như *para*-metoxy benzyl và Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom.

Hợp chất có công thức chung VIII (Sơ đồ 3) có thể được điều chế bằng cách nitrat hóa hợp chất có công thức chung IV sau đó khử. Hợp chất có công thức chung XI có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức chung VIII với methyl 3-clo-3-oxopropanoat sau đó là đóng vòng trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như natri etoxit hoặc natri metoxit. Sự thủy phân và decarboxyl hóa của hợp chất có công thức chung XI sau đó là xử lý bằng phosphoryl trichlorua hoặc phosphoryl tribromua tạo ra hợp chất có công thức chung XIII.

Phương pháp 4:

Sơ đồ 4

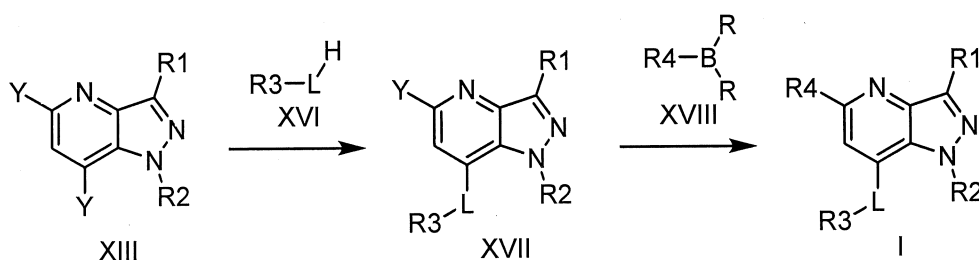


trong đó R1 và R2 như được mô tả đối với công thức I, R là nhóm bảo vệ chẳng hạn như *para*-metoxy benzyl, Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom và Z là nhóm rời chuyển chẳng hạn như clo, brom, iot hoặc nhóm metansulfonat hoặc Z là nhóm hydroxy.

Hợp chất có công thức chung XIV (Sơ đồ 4) có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất có công thức chung XIII trong đó R là nhóm bảo vệ. Nếu nhóm bảo vệ là *para*-metoxy benzyl, sự khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng axit chẳng hạn như axit trifloaxetic. Hợp chất có công thức chung XIII có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức chung XIV với hợp chất có công thức chung XV trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như xesi cacbonat hoặc bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng Mitsunobu khi Z là nhóm hydroxy.

Phương pháp 5:

Sơ đồ 5

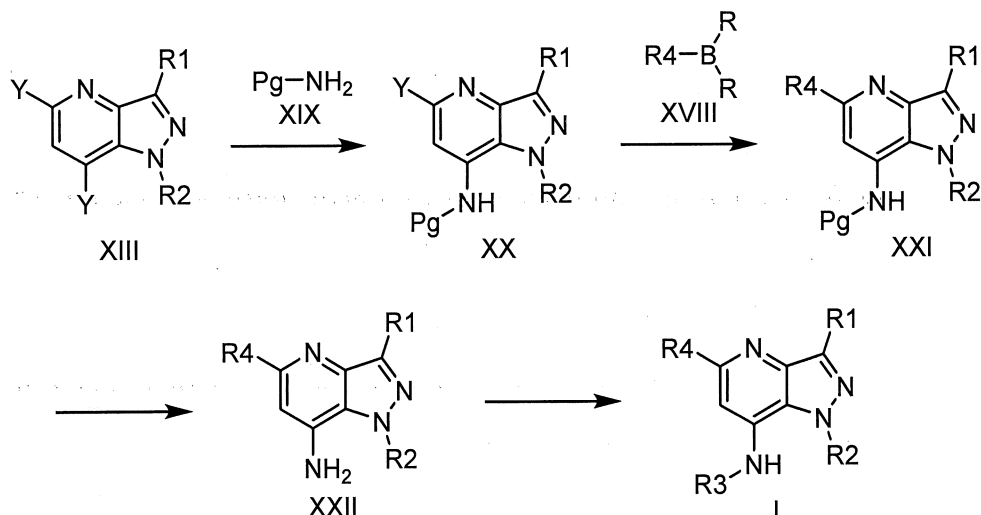


trong đó R1, R2, R3 và R4 như được mô tả đối với công thức I, L là NH, O hoặc S và R là nhóm hydroxy hoặc R cùng với nguyên tử bo tạo thành nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan. Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom.

Hợp chất có công thức chung XVII (Sơ đồ 5) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung XIII bằng hợp chất có công thức chung XVI trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở xesi florua hoặc *N,N*-diisopropyletylamin. Hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung XVII và XVIII trong sự có mặt của chất xúc tác paladi chẳng hạn như [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua và bazơ chẳng hạn như kali cacbonat hoặc điều kiện phản ứng nổi Suzuki-Miyaura khác đã biết đối với nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Phương pháp 6:

Sơ đồ 6

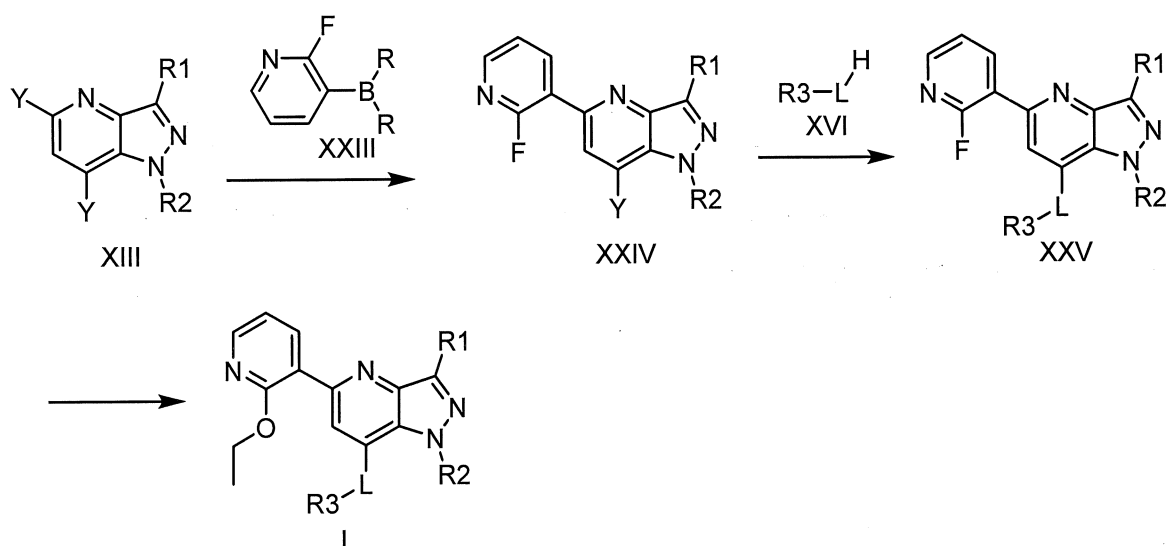


trong đó R₁, R₂, R₃ và R₄ như được mô tả đối với công thức I, R là nhóm hydroxy hoặc R cùng với nguyên tử bo tạo thành nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan và Pg là nhóm bảo vệ chẳng hạn như *para*-metoxy benzyl. Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom.

Hợp chất có công thức chung XX (Sơ đồ 6) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung XIII bằng hợp chất có công thức chung XIX trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở xesi florua hoặc *N,N*-diisopropyletylamin. Hợp chất có công thức chung XXI có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung XX và XVIII trong sự có mặt của chất xúc tác paladi chẳng hạn như [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) điclorua và bazơ chẳng hạn như kali cacbonat hoặc điều kiện phản ứng nổi Suzuki-Miyaura khác đã biết đối với nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Hợp chất có công thức chung XXII có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất có công thức chung XXI. Nếu nhóm bảo vệ là *para*-metoxy benzyl, sự khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng axit chẳng hạn như axit trifloaxetic. Hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế bằng cách amin hóa khử hợp chất có công thức chung XXII bằng aldehyt hoặc keton thích hợp.

Phương pháp 7:

Sơ đồ 7:

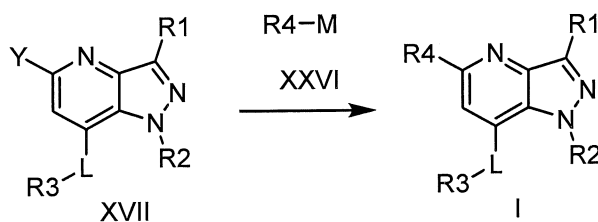


trong đó R1, R2, và R3 như được mô tả đối với công thức I, L là NH, O hoặc S, R là nhóm hydroxy hoặc R cùng với nguyên tử bo tạo thành nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan. Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom.

Hợp chất có công thức chung XXIV (Sơ đồ 7) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung XIII và XXIII trong sự có mặt của chất xúc tác paladi chẳng hạn như [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) điclorua và bazơ chẳng hạn như kali cacbonat hoặc điều kiện phản ứng nổi Suzuki-Miyaura khác đã biết đối với nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Hợp chất có công thức chung XXV có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung XXIV bằng hợp chất có công thức chung XVI trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở xesi florua hoặc *N,N*-điisopropyletylamin. Hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung XXV bằng natri etoxit.

Phương pháp 8:

Sơ đồ 8

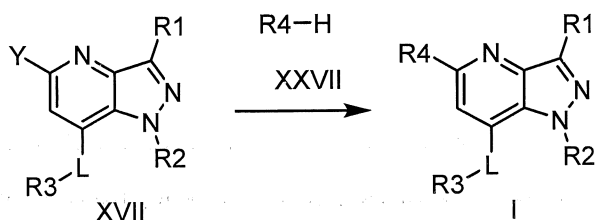


trong đó R1, R2, R3, R4 và L như được mô tả đối với công thức I và M là ZnCl hoặc SnR₃, trong đó R là nhóm alkyl chẳng hạn như butyl hoặc metyl. Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom.

Hợp chất có công thức chung I (Sơ đồ 8) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung XVII và XXVI trong sự có mặt của chất xúc tác paladi như Pd(PPh₃)₄ hoặc điều kiện phản ứng nổi Stille hoặc Negishi khác đã biết đối với nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Phương pháp 9:

Sơ đồ 9:

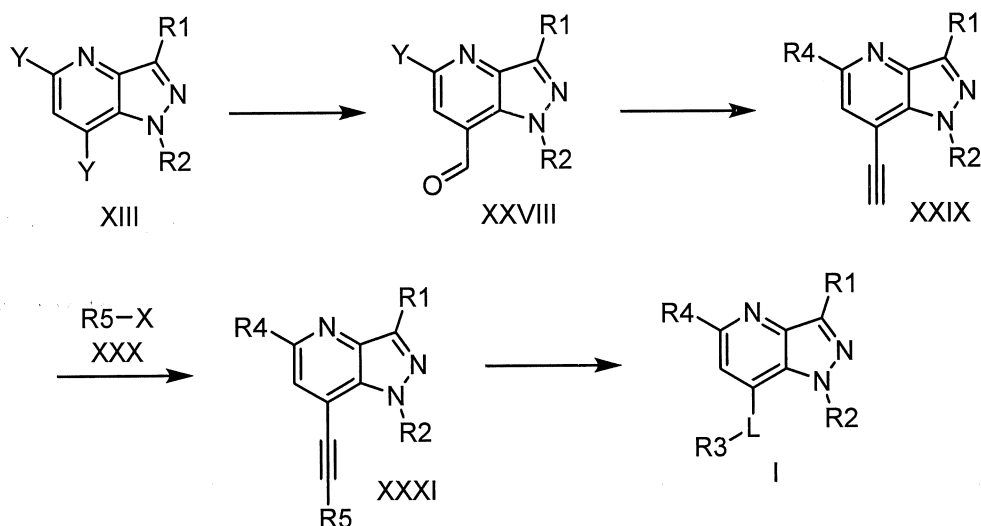


trong đó R1, R2, R3, và L như được mô tả đối với công thức I và M là ZnCl hoặc Sn(R)₃, trong đó R là nhóm alkyl chẳng hạn như butyl hoặc metyl. Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom. R4 như được mô tả đối với công thức I với điểm gắn của R4 là nitơ.

Hợp chất có công thức chung I (Sơ đồ 9) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung XVII và XXVII trong sự có mặt của chất xúc tác đồng chẳng hạn như CuI kết hợp với phối tử hoặc chất xúc tác paladi chẳng hạn như Pd₂(dba)₃ kết hợp với Xantphos và bazơ chẳng hạn như Cs₂CO₃ bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng đã biết đối với nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Phương pháp 10:

Sơ đồ 10:



trong đó R1, R2 và R4 như được mô tả đối với công thức I, L là CH₂ và

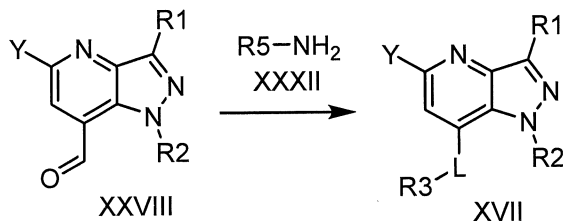
R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc R3 là metyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy. R5 là phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc R5 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy. Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom. X là halogen chẳng hạn như iot hoặc brom.

Hợp chất có công thức chung XXVIII (Sơ đồ 10) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung XIII bằng chất phản ứng chẳng hạn như *i*-PrMgCl-LiCl sau đó là xử lý bằng *N,N*-dimetyl formamit. Hợp chất có công thức chung XXIX có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung XXVIII bằng chất phản ứng chẳng hạn như 1-diazo-1-dimetoxyposphoryl-propan-2-on và bazơ chẳng hạn như Cs₂CO₃. Hợp chất có công thức chung XXXI có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung XXIX và XXX trong sự có mặt của chất xúc tác paladi chẳng hạn như [1,1'-bis(di-phenylphosphino)feroxen]paladi(II) điclorua, bazơ chẳng hạn như trietylamin và chất xúc tác đồng chẳng hạn như CuI bằng cách sử dụng

dụng điều kiện phản ứng đã biết đối với nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung XXXI bằng paladi trên cacbon trong khí quyển hydro.

Phương pháp 11:

Sơ đồ 11:



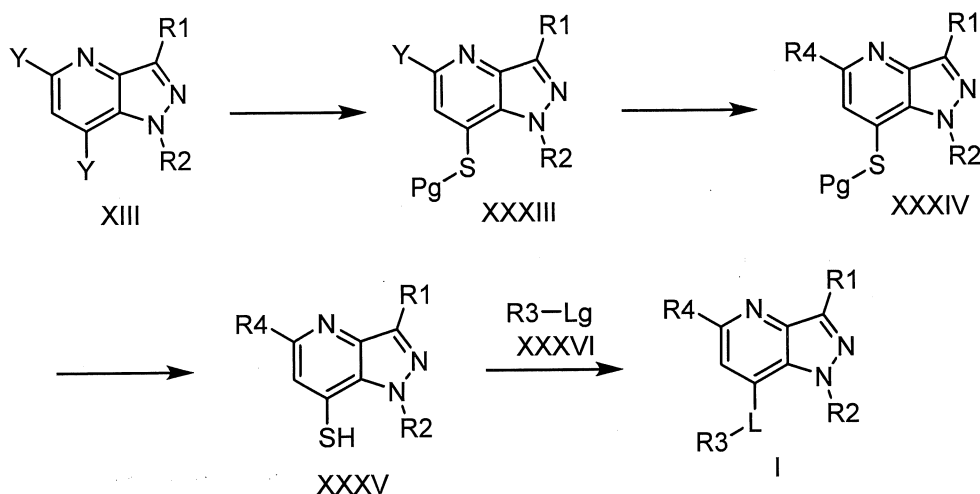
trong đó R1, R2 và R4 như được mô tả đối với công thức I,

L là CH₂ và R3 là NH mà được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc L là CH₂ và R3 là NH mà được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy. R5 là phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc R5 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy. Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom.

Hợp chất có công thức chung XVII (Sơ đồ 11) có thể được điều chế bằng cách amin hóa khử hợp chất có công thức chung XXVIII bằng hợp chất có công thức chung XXXII.

Phương pháp 12:

Sơ đồ 12:

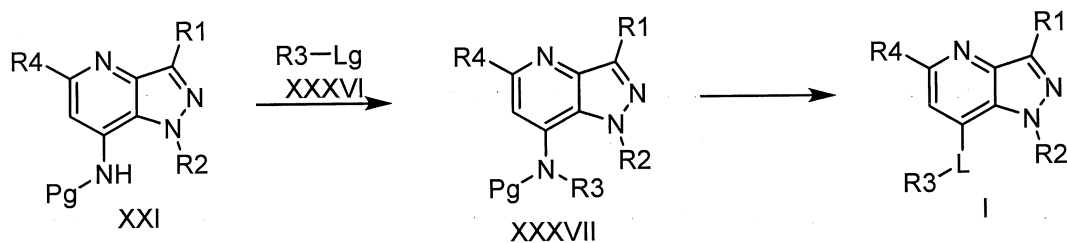


trong đó R1, R2, R3 và R4 như được mô tả đối với công thức I và L là lưu huỳnh. Y là halogen chẳng hạn như clo hoặc brom. Pg là nhóm bảo vệ chẳng hạn như 6-methylheptyl propano-3-at. Lg là nhóm rời chuyển chẳng hạn như clo, brom, iot, 4-methylbenzensulfonat hoặc metansulfonat.

Hợp chất có công thức chung XXXIII (Sơ đồ 12) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung XIII bằng chất phản ứng chẳng hạn như 6-methylheptyl 3-mercaptopropanoat trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như diisopropyl etylamin. Hợp chất có công thức chung XXXIV có thể được điều chế bằng cùng phương pháp như được mô tả trong phương pháp 5, 8 và 9. Hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất có công thức chung XXXIV bằng cách sử dụng bazơ chẳng hạn như kali *tert*-butoxit sau đó là alkyl hóa bằng hợp chất có công thức chung XXXVI.

Phương pháp 13:

Sơ đồ 13:



trong đó R1, R2, R3 và R4 như được mô tả đối với công thức I và L là NH. Pg là nhóm bảo vệ chẳng hạn như *p*-metoxybenzyl và Lg là nhóm rời chuyển chẳng hạn như clo, brom, iot, 4-methylbenzensulfonat hoặc metansulfonat.

Hợp chất có công thức chung XXXVII (Sơ đồ 13) có thể được điều chế bằng cách khử proton hợp chất có công thức chung XXI bằng bazơ chẳng hạn như natri hydrua sau đó là alkyl hóa bằng hợp chất có công thức chung XXXVI. Hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ (Pg) bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng đã biết đối với nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, ví dụ bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic khi Pg là *p*-methoxybenzyl.

Phương pháp LC-MS

Phương pháp A: Hệ thống Agilent 1200 LCMS với bộ phát hiện ELS được sử dụng. Phenomenex Luna-C18, 5 μ m; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 90:10 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp B: Hệ thống Agilent 1200 LCMS với bộ phát hiện ELS được sử dụng. Cột: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50mm, 5 μ m; Nhiệt độ cột: 40 °C; Hệ dung môi: A = nước/amoniac (99,95:0,05) và B = axetonitril; Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 95:5 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp C: Hệ thống Agilent 1200 LCMS với bộ phát hiện ELS được sử dụng. Phenomenex Luna-C18, 5 μ m; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 99:1 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp D: Waters Acquity UPLC-MS được sử dụng. Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 60°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,965:0,035) và B = axetonitril /nước/axit trifloaxetic (94,965:5:0,035); Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 90:10 đến 0:100 trong 1,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,2 ml/phút.

Phương pháp E: Waters Acquity UPLC-MS được sử dụng. Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 60°C; Hệ dung môi: A = nước/axit formic (99,9:0,1) và B = axetonitril/nước/axit formic (94,9:5:0,1); Phương pháp: Rửa giải

gradient tuyến tính bằng A:B = 90:10 đến 0:100 trong 1,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,2 ml/phút.

Phương pháp F: Hệ thống Agilent 1200 LCMS với bộ phát hiện ELS được sử dụng. Cột: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50mm, 5 μ m; Nhiệt độ cột: 40 °C; Hệ dung môi: A = nước/amoniac (99,95:0,05) và B = axetonitril; Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 85:15 đến 0:100 trong 3,4 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp G: Hệ thống Agilent 1200 LCMS với bộ phát hiện ELS được sử dụng. Cột: Agilent TC-C18 5 μ m; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 50 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 99:1 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp H: Hệ thống Agilent 1200 LCMS với bộ phát hiện ELS được sử dụng. Cột: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50mm, 5 μ m; Nhiệt độ cột: 40 °C; Hệ dung môi: A = nước/amoniac (99,95:0,05) và B = axetonitril; Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 70:30 đến 0:100 trong 3,4 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp I: Hệ thống Agilent 1200 LCMS với bộ phát hiện ELS được sử dụng. Phenomenex Luna-C18, 5 μ m; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 75:25 đến 0:100 trong 3,4 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

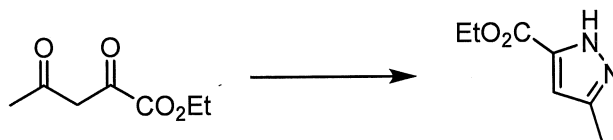
Phương pháp J: Waters Autopurification được sử dụng. Cột: XSelect CSH C18 3,5 micromét, 4,6x50 mm; Nhiệt độ cột: 25 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit formic (99,9:0,1) và B = axetonitril/axit trifloaxetic (99,9:0,1); Phương pháp: Rửa giải gradient tuyến tính bằng A:B = 97:3 đến 10:90 trong 2,5 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 2,5 ml/phút.

Phương pháp K: Waters Autopurification được sử dụng. Cột: XSelect CSH C18 3,5 micromét, 4,6x50 mm; Nhiệt độ cột: 25 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit formic (99,9:0,1) và B = axetonitril/axit trifloaxetic (99,9:0,1); Phương pháp: Rửa giải gradient

tuyến tính bằng A:B = 97:3 đến 10:90 trong 2,5 phút, sau đó bằng A:B = 10:90 trong 1 phút. Tốc độ dòng chảy là 2,5 ml/phút.

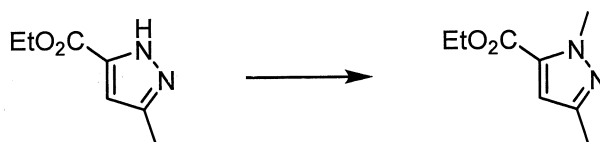
CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN:

Điều chế ethyl 3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



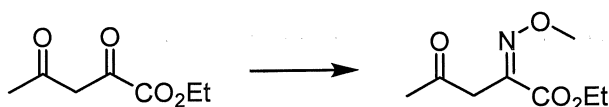
Khuấy dung dịch của ethyl 2,4-đioxopentanoat (20 g, 126 mmol, 18 ml) và hydrazin hydrat (6,96 g, 139 mmol, 6,76 ml) trong etanol (400 ml) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp để tạo ra ethyl 3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (19 g, 123 mmol, hiệu suất 97%).

Điều chế ethyl 1,3-đimetyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung vào dung dịch của ethyl 3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (19,5 g, 126 mmol) trong DMF (200 ml) Me₂SO₄ (23,8 g, 189 mmol, 17,9 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Sau khi lạnh xuống 0°C, pha loãng hỗn hợp bằng nước đá, sau đó bổ sung amoniac trong nước (25%) để điều chỉnh độ pH về 8. Sau đó chiết hỗn hợp bằng ethyl axetat (300 ml × 3), rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 ml), làm khô, và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat = 5:1 để tạo ra ethyl 1,3-đimetyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (15 g, 89 mmol, hiệu suất 71%).

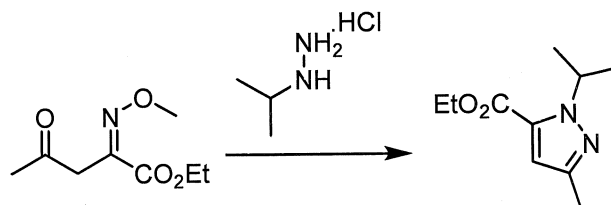
Điều chế ethyl 2-(metoxyimino)-4-oxopentanoat



Khuấy hỗn hợp của ethyl 2,4-đioxopentanoat (27 g, 171 mmol, 24 ml) và metoxylamin (15 g, 179 mmol, 13,6 ml) trong etanol (150 ml) ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ dưới khí nitơ. Cô hỗn hợp. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký silicagel nhanh bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat = 10:1 để tạo ra ethyl 2-(metoxyimino)-4-

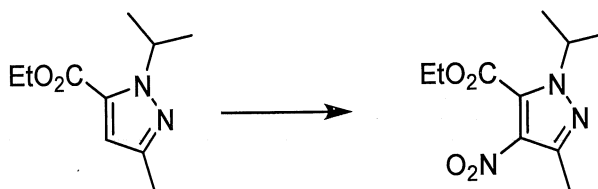
oxopentanoat (19,9 g, 103 mmol, hiệu suất 60%). ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz): δ 4,34 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Điều chế etyl 1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung isopropylhydrazin hydroclorua (17,25 g, 156 mmol) vào dung dịch của etyl 2-(metoxyimino)-4-oxopentanoat (14,6 g, 78,0 mmol) trong etanol (200 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Cô hỗn hợp. Bổ sung NaHCO_3 bão hòa trong nước vào phần cặn để điều chỉnh độ pH về 7. Sau đó chiết hỗn hợp bằng điclorometan ($100\text{ ml} \times 3$), rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký silicagel nhanh bằng ete dầu mỏ:etyl axetat = 10:1 để tạo ra etyl 1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (12,3 g, 62,7 mmol, hiệu suất 80%). ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz): δ 6,59 (s, ^1H), 5,41-5,44 (m, ^1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,39-1,35 (m, 3H).

Điều chế etyl 1-isopropyl-3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



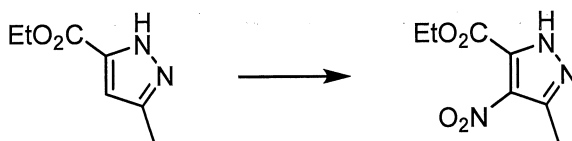
Bổ sung từ từ amoni nitrat (6,5 g, 81,5 mmol, 3,8 ml) vào dung dịch của etyl 1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (8 g, 40,8 mmol) và (2,2,2-trifloaxetyl) 2,2,2-trifloaxetat (59,9 g, 285,4 mmol, 39,7 ml) trong TFA (80 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 18 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống 0°C và sau đó trung hòa bằng K_2CO_3 trong nước và chiết sản phẩm bằng etyl axetat:điclorometan = 40:1 ($205\text{ ml} \times 4$). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (150 ml), làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra etyl 1-isopropyl-3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (9,8 g).

Điều chế ethyl 1-ethyl-3-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ etylhydrazin.

Điều chế ethyl 1-xyclopropyl-3-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ xyclopropylhydrazin.

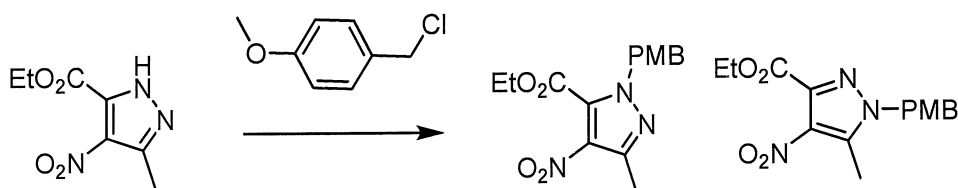
Điều chế ($\pm$)-ethyl 1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ($\pm$)-*sec*-butylhydrazin hydroclorua.

Điều chế ethyl 3-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung từng phần ethyl 3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (12 g, 78 mmol) vào axit nitric sinh khối (140 g, 2,2 mol, 100 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 15°C trong thời gian 16 giờ. Rót hỗn hợp vào nước đá (200 g) và điều chỉnh về độ pH 7 bằng K₂CO₃ bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (500 ml $\times$ 2). Rửa lớp hữu cơ bằng H₂O (500 ml), nước muối (500 ml), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra ethyl 3-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxylat (13 g, 65 mmol, hiệu suất 84%). ¹H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 11,41 (brs, ¹H), 4,47-4,42 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

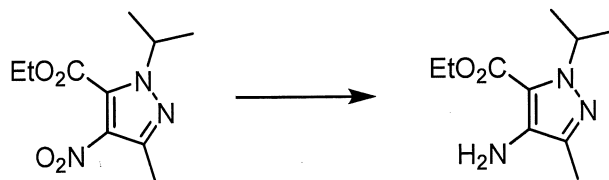
Điều chế ethyl 1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxylat và ethyl 1-(4-metoxibenzyl)-5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxylat



Bổ sung vào dung dịch của ethyl 3-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxylat (4,40 g, 22,1 mmol) trong DMF khô (50 ml) 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (4,15 g, 26,5 mmol, 3,6 ml) và K₂CO₃ (6,11 g, 44,2 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 15°C trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp và bổ sung nước (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (20 ml $\times$ 2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng H₂O (20 ml $\times$ 2), nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (từ 0% đến 50% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra ethyl 1-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-

4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (2,80 g, 8,77 mmol, hiệu suất 40%) và ethyl 1-(4-metoxymethyl)-5-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (3,50 g, 11 mmol, hiệu suất 50%).

Điều chế ethyl 4-amino-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung Pd-C (10%, 2,0 g, ướ́t) dưới nítơ vào dung dịch của ethyl 1-isopropyl-3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (10,23 g, 42,41 mmol) trong ethyl axetat (200 ml). Khử khí huyền phù dưới chân không và sục bằng hydro vài lần. Khuấy hỗn hợp dưới hydro (30 psi) ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 18 giờ. Lọc hỗn hợp và rửa phần cặn bằng ethyl axetat (150 ml $\times$ 3), cô dịch lọc kết hợp để tạo ra ethyl 4-amino-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (8,96 g).

Điều chế ethyl 4-amino-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ethyl 1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

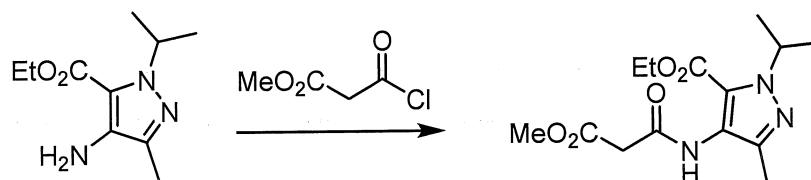
Điều chế ethyl 4-amino-1-ethyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ethyl 1-ethyl-3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế ethyl 4-amino-1-cyclopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ethyl 1-cyclopropyl-3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế ethyl 4-amino-1,3-đimetyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ethyl 1,3-đimetyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế ($\pm$)-ethyl 4-amino-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ($\pm$)-ethyl 1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế ethyl 1-isopropyl-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung methyl 3-clo-3-oxopropanoat (5,14 g, 37,7 mmol, 4,02 ml) vào dung dịch của ethyl 4-amino-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (7,96 g, 37,7 mmol) trong điclorometan (150 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong 45 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân chia giữa điclorometan (200 ml) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (100 ml), chiết pha nước bằng điclorometan (100 ml × 2), rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 ml), làm khô trên MgSO₄ và cô để tạo ra ethyl 1-isopropyl-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (11,7 g, 37 mmol, hiệu suất >95%).

Điều chế ethyl 4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-1-(4-metoxibenzy)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ethyl 4-amino-1-(4-metoxibenzy)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

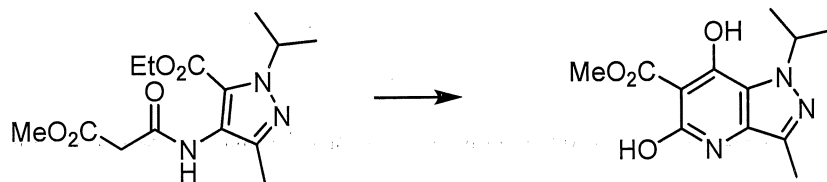
Điều chế ethyl 1-ethyl-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ethyl 4-amino-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế ethyl 1-xyclopropyl-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ethyl 4-amino-1-xyclopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế ethyl 4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-1,3-đimethyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ ethyl 4-amino-1,3-đimethyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế (±)-ethyl 1-(*sec*-butyl)-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat theo cách tương tự từ (±)-ethyl 4-amino-1-(*sec*-butyl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế methyl 5,7-đihydroxy-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat



Bổ sung NaOEt (5,45 g, 80 mmol) vào dung dịch của ethyl 1-isopropyl-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (12,5 g, 40 mmol) trong

etanol (200 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp. Sản phẩm thô (10,62 g) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế methyl 5,7-đihydroxy-1-(4-metoxymethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat theo cách tương tự từ etyl 4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-1-(4-metoxymethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

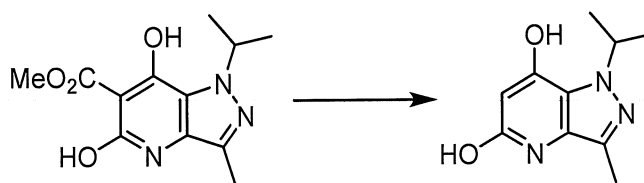
Điều chế methyl 1-etyl-5,7-đihydroxy-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat theo cách tương tự từ etyl 1-etyl-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế methyl 1-xyclopropyl-5,7-đihydroxy-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat theo cách tương tự từ etyl 1-xyclopropyl-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế methyl 5,7-đihydroxy-1,3-đimethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat theo cách tương tự từ etyl 4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-1,3-đimethyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế (±)-methyl 1-(*sec*-butyl)-5,7-đihydroxy-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat theo cách tương tự từ (±)-etyl 1-(*sec*-butyl)-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat.

Điều chế 1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol



Khuấy hỗn hợp của methyl 5,7-đihydroxy-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat (10,62 g, 40,04 mmol) trong NaOH trong nước (2 N, 150 ml) ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 6 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C, sau đó bổ sung KHSO₄ bão hòa trong nước để điều chỉnh độ pH về 2~3. Lọc hỗn hợp thu được và rửa phần cặn bằng nước (50 ml × 3), sau đó làm khô để tạo ra 1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol (7 g, 32,43 mmol, hiệu suất 81%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 Mhz) δ 11,02 (brs, ¹H), 5,50 (s, ¹H), 5,11-5,08 (m, ¹H), 2,24 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Điều chế 1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol theo cách tương tự từ metyl 5,7-đihydroxy-1-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat.

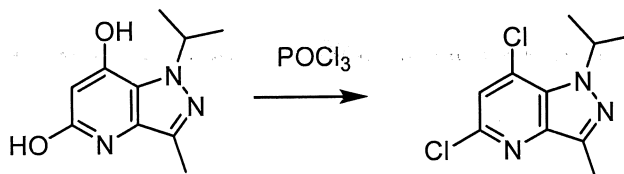
Điều chế 1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol theo cách tương tự từ metyl 1-etyl-5,7-đihydroxy-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat.

Điều chế 1-xyclopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol theo cách tương tự từ metyl 1-xyclopropyl-5,7-đihydroxy-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat.

Điều chế 1,3-đimetyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol theo cách tương tự từ 1-xyclopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol.

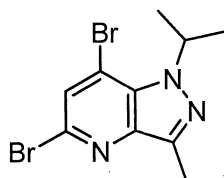
Điều chế ($\pm$)-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol theo cách tương tự từ ($\pm$)-metyl 1-(*sec*-butyl)-5,7-đihydroxy-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-6-carboxylat.

Điều chế 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

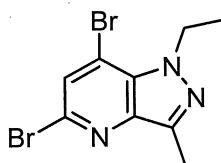


Khuấy hỗn hợp của 1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol (3,50 g, 16,9 mmol) trong phosphoryl triclorea (30 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 1 giờ nữa. Cô hỗn hợp và sau đó bổ sung từ từ nước (50 ml), sau đó là NaHCO₃ bão hòa trong nước để điều chỉnh độ pH về 7. Chiết pha nước bằng etyl axetat (70 ml $\times$ 3), rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh bằng ete dầu mỏ:etyl axetat = 20:1 để tạo ra 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (3,50 g, 14,3 mmol, hiệu suất 85%). ¹H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 7,28 (s, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H).

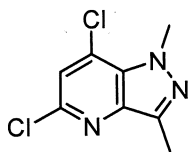
Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:



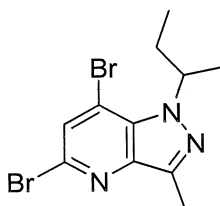
5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin từ 1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5,7-điol và phosphoryl tribromua. ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 7,60 (s, ^1H), 5,61-5,55 (m, ^1H), 2,63 (s, 3H), 1,57 (d, $J=6,4$ Hz, 6H).



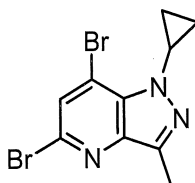
5,7-đibromo-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin từ 1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5,7-điol và phosphoryl tribromua.



5,7-điclo-1,3-đimetyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin từ 1,3-đimetyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5,7-điol và phosphoryl triclorea. ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 7,29 (s, ^1H), 4,29 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

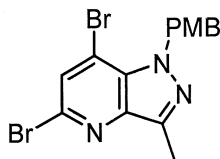


($\pm$)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin từ ($\pm$)-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5,7-điol và phosphoryl tribromua.



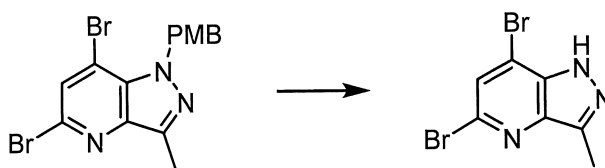
5,7-đibromo-1-xyclopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin từ 1-xyclopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyriđin-5,7-điol và phosphoryl tribromua. ^1H

NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 7,63 (s, ^1H), 3,99-3,88 (m, ^1H), 2,57 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H).



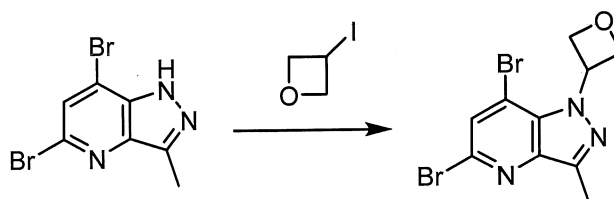
5,7-đibromo-1-(4-metoxibenzy)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin từ 1-(4-metoxibenzy)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5,7-điol và phosphoryl tribromua.

Điều chế 5,7-đibromo-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



Gia nhiệt dung dịch của 5,7-đibromo-1-(4-metoxibenzy)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (650 mg, 1,58 mmol) trong TFA (5 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp và hòa tan phần cặn trong H₂O (5 ml). Điều chỉnh hỗn hợp về độ pH 7 bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat (20 ml $\times$ 2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng H₂O (20 ml), nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra 5,7-đibromo-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (450 mg, 1,55 mmol, hiệu suất 98%).

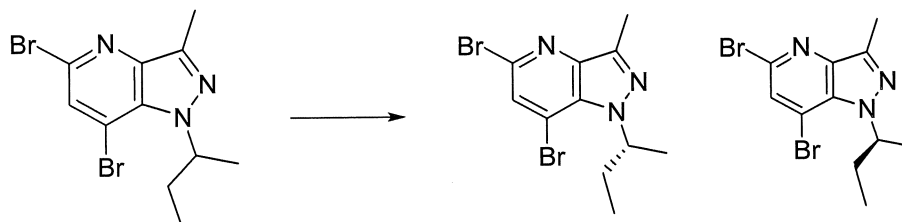
Điều chế 5,7-đibromo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



Bổ sung vào dung dịch của 5,7-đibromo-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (340 mg, 1,17 mmol) trong DMF khô (10 ml) 3-iodooxetan (323 mg, 1,76 mmol) và Cs₂CO₃ (762 mg, 2,34 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp dưới vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp và bổ sung nước (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (20 ml $\times$ 2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng H₂O (20 ml $\times$ 2), nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (từ

0% đến 50% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra 5,7-đibromo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (200 mg, hiệu suất 49%).

Điều chế (-)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và (+)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



Tinh chế ($\pm$)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (2,2 g, 6,34 mmol) bằng SFC hai lần để tạo ra (+)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (800 mg) (R_t =6,25 phút) và (-)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (900 mg) (R_t =6,28 phút).

(+)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin ^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 7,60 (s, ^1H), 5,41-5,32 (m, ^1H), 2,63 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, ^1H), 1,87-1,83 (m, ^1H), 1,54 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R = 6,25$ min, ee% = 100%; $[\alpha]_D^{20} = 2,60$ ($c = 1,0$, diclometan).

(-)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin ^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 7,60 (s, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R = 6,5$ min, ee% = 97,87%; $[\alpha]_D^{20} = -2,90$ ($c = 1,0$, diclometan).

Điều kiện SFC 1:

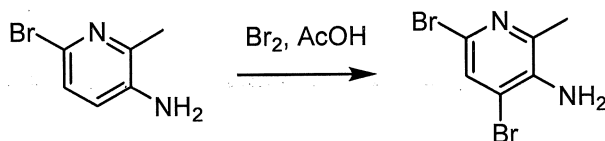
Thiết bị: Thar SFC 1; Cột:(s,s) WHELK-O1 (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μm); Pha động: A: CO₂ siêu tới hạn, B: rượu isopropyl (0,1% NH₃H₂O), A: B = 85:15 ở 60ml/phút; Nhiệt độ cột: 38°C; Áp suất vòi phun: 100 Bar; Nhiệt độ vòi phun: 60°C; Nhiệt độ máy bay hơi: 20°C; Nhiệt độ bộ vi chỉnh: 25°C; Chiều dài bước sóng: 220 nm

Điều kiện SFC 2:

Thiết bị: Thar SFC-13; Cột:(s,s) WHELK-O1 (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μm); Pha động: A: CO₂ siêu tới hạn, B: rượu isopropyl (0,1% NH₃H₂O), A: B = 85:15 ở 60ml/phút; Nhiệt độ cột: 38°C; Áp suất vòi phun: 100 Bar; Nhiệt độ vòi phun: 60°C;

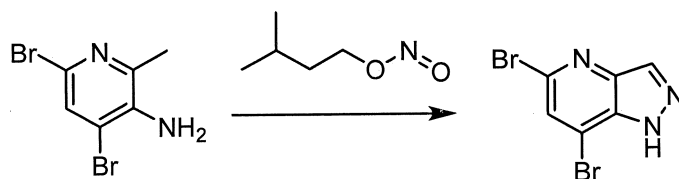
Nhiệt độ máy bay hơi: 20°C; Nhiệt độ bộ vi chỉnh: 25°C; Chiều dài bước sóng: 220 nm

Điều chế 4,6-đibromo-2-methylpyridin-3-amin



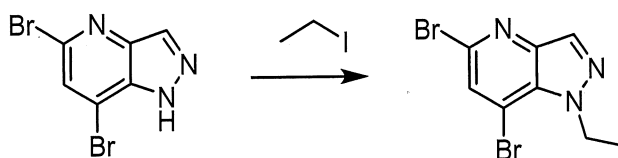
Làm lạnh dung dịch của 6-bromo-2-methylpyridin-3-amin (24 g, 128 mmol) và AcOH (14,7 ml 257 mmol) trong MeOH (200 ml) xuống 0°C, bổ sung Br₂ (36,9 g, 230,9 mmol, 11,9 ml) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng Na₂SO₃ bão hòa trong nước (500 ml), chiết bằng etyl axetat (300 ml × 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (200 ml), làm khô trên Na₂SO₄, và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 2:1) để tạo ra 4,6-đibromo-2-methylpyridin-3-amin (30 g, hiệu suất 87%).

Điều chế 5,7-đibromo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



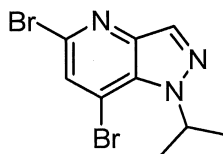
Bổ sung isopentyl nitrit (13,2 g, 112,8 mmol) vào hỗn hợp của 4,6-đibromo-2-methylpyridin-3-amin (15,0 g, 56,4 mmol) và AcOK (13,8 g, 141 mmol) trong AcOH (30 ml) và toluen (200 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ sau đó ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 19 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không, pha loãng bằng nước (300 ml) và chiết bằng etyl axetat (200 ml × 2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (100 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không để tạo ra 5,7-đibromo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (5,4 g, hiệu suất 30%).

Điều chế 5,7-đibromo-1-etyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

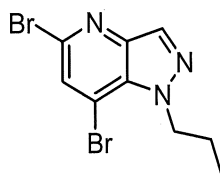


khan (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 0,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (20 ml), chiết bằng etyl axetat (30 ml × 2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20 ml), nước muối (20 ml) và làm khô bằng Na₂SO₄, cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 10:1-5:1) để tạo ra 5,7-đibromo-1-etyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (0,56 g, hiệu suất 51%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 Mhz) δ 8,37 (s, ¹H), 7,98 (s, ¹H), 4,72 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

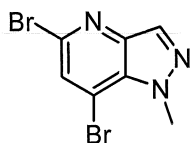
Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:



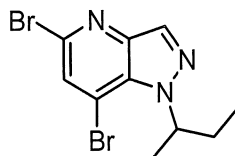
5,7-Đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin từ 5,7-đibromo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và 2-iodopropan. ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 Mhz) δ 8,36 (s, ¹H), 7,94 (s, ¹H), 5,62 - 5,55 (m, ¹H), 1,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).



5,7-Đibromo-1-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin từ 5,7-đibromo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và 1-iodopropan. ¹H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 8,14 (s, ¹H), 7,64 (s, ¹H), 4,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

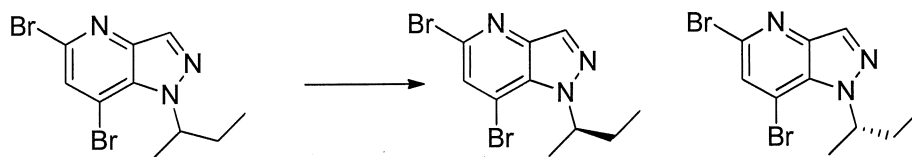


5,7-Đibromo-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin từ 5,7-đibromo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và iôdometan. ¹H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 8,13 (s, ¹H), 7,64 (s, ¹H), 4,38 (s, 3H).



(±)-5,7-Đibromo-1-(*sec*-butyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin từ 5,7-đibromo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và (±)-2-iodobutan.

Điều chế (+)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và (-)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

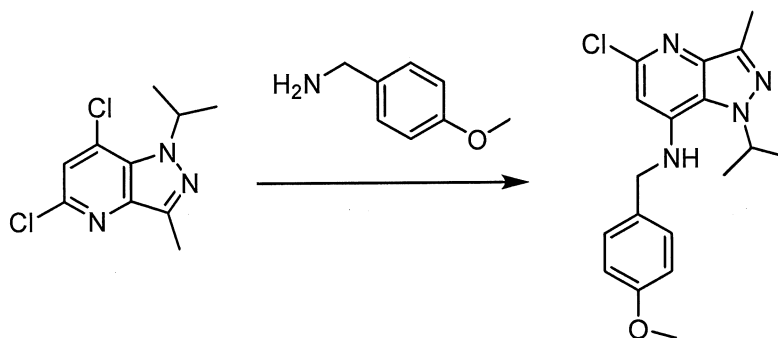


(±)-5,7-đibromo-1-*sec*-butyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (5,2 g, 15,6 mmol) được phân tách bằng SFC với cột: AD (250mm*50mm,10μm); Pha động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ trong rượu isopropyl];B%: 20%-20%, phút

(+)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-1*H*-pyrazolo [4,3-*b*]pyridin (2,5 g) ($R_t = 3,137$ phút) ($[\alpha]_D^{20} = 1,40$) ($c = 1,0$, etanol).

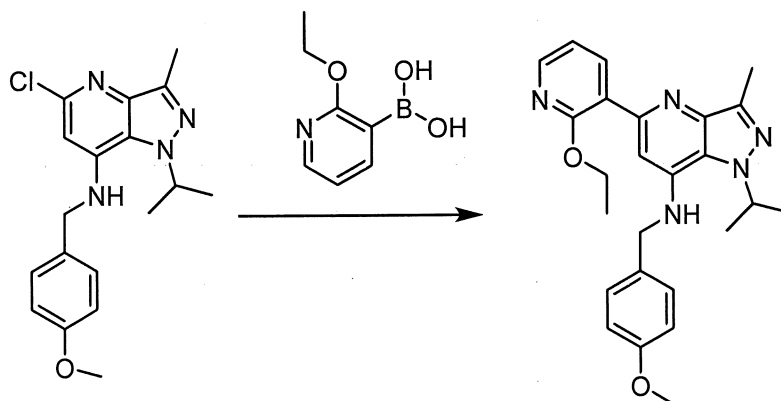
(-)-5,7-đibromo-1-(*sec*-butyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (2,5 g) ($R_t = 2,808$ phút) ($[\alpha]_D^{20} = -1,60$) ($c = 1,0$, etanol).

Điều chế 5-clo-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Bổ sung CsF (124 mg, 819 μmol, 30 μl) vào dung dịch của 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (100 mg, 410 μmol) và (4-metoxymethyl)metanamin (67 mg, 492 μmol, 64 μl) trong NMP (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước (20 ml) và lọc hỗn hợp và cô trong chân không. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh bằng ete dầu mỏ:etyl axetat = 3:1 để tạo ra 5-clo-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (80 mg, 215 μmol, hiệu suất 53%). ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,39 (s, ^1H), 4,79 (brs, ^1H), 4,70-4,63 (m, ^1H), 4,39 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

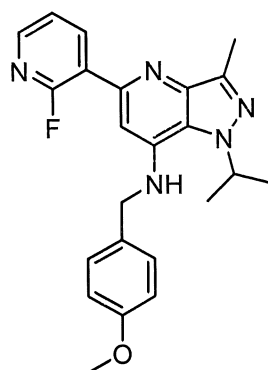
Điều chế 5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Bổ sung vào dung dịch của 5-clo-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (60 mg, 174 μ mol) trong đioxan (2 ml) và H₂O (0,5 ml) Pd(1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)Cl₂ (25 mg, 35 μ mol) và Cs₂CO₃ (141,72 mg, 435 μ mol) và axit (2-etoxypridin-3-yl)boronic (52 mg, 313 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Bổ sung nước (30 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (30 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh bằng ete dầu mỏ:etyl axetat = từ 1:1 đến 0:1 để tạo ra 5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (50 mg, hiệu suất 67%). ¹H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 8,27-8,25 (m, ¹H), 8,17-8,16 (m, ¹H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (s, ¹H), 7,03-7,00 (m, ¹H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,81-4,76 (m, ¹H), 4,65 (brs, ¹H), 4,47-4,41 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

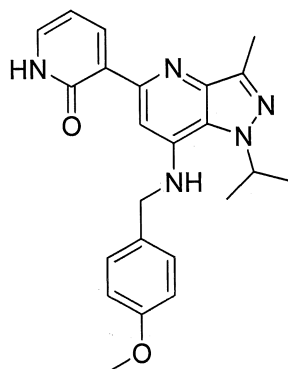
Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:

5-(2-Flopyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



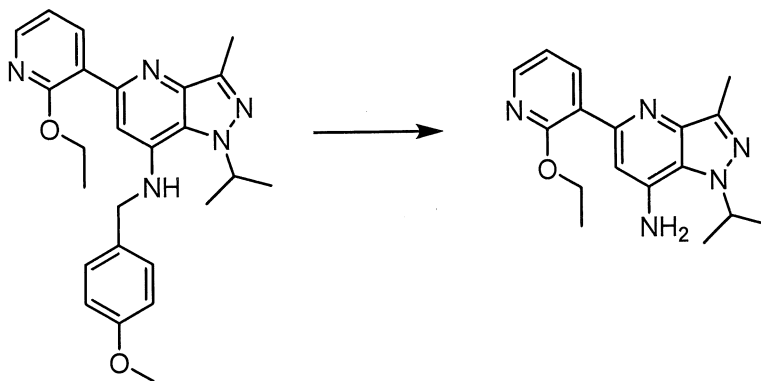
Được điều chế từ 5-bromo-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

3-(1-Isopropyl-7-((4-metoxymethyl)amino)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)pyridin-2(1*H*)-on



Được điều chế từ 5-clo-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và axit (2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)boronic.

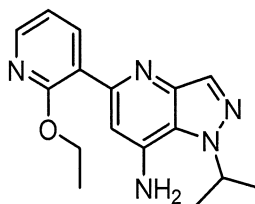
Điều chế 5-(2-etoxy-1,2-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



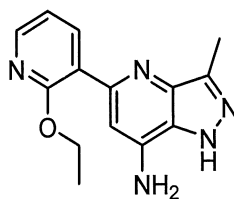
Khuấy dung dịch của 5-(2-etoxy-1,2-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (1,25 g, 2,90 mmol) trong TFA (15 ml) ở

nhệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Cô hỗn hợp và hòa tan phần cặn trong etyl axetat (200 ml). Rửa hỗn hợp thu được bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (30 ml), nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh bằng ete dầu mỏ:etyl axetat = từ 3:1 đến 2:1 để tạo ra 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (900 mg, hiệu suất 96%).

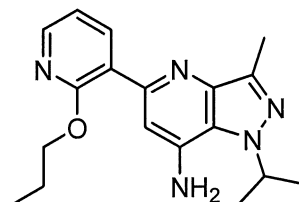
Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:



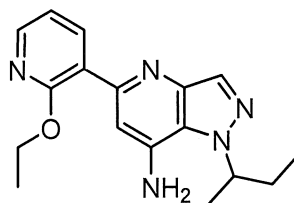
5-(2-Etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



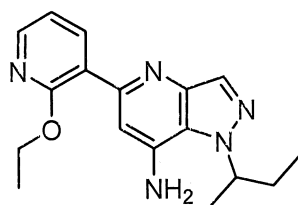
5-(2-Etoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



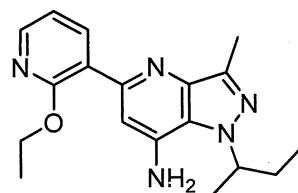
1-Isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxypyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



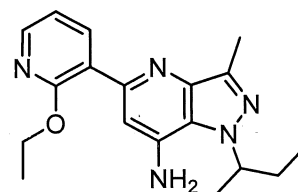
1-(sec-Butyl)-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1, được điều chế từ (+)-5,7-đibromo-1-(sec-butyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



1-(sec-Butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2, được điều chế từ (-)-5,7-đibromo-1-(sec-butyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin

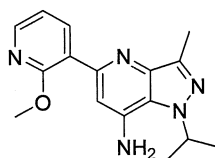


1-(sec-Butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1, được điều chế từ (+)-5,7-đibromo-1-(sec-butyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin



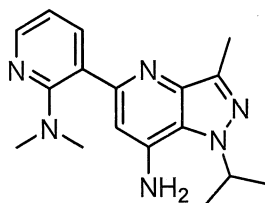
1-(sec-Butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2, được điều chế từ (-)-5,7-đibromo-1-(sec-butyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin

1-Isopropyl-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin



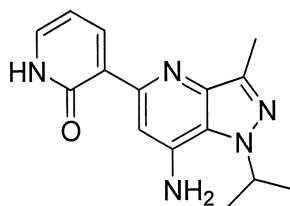
Được điều chế từ 1-isopropyl-N-(4-metoxybenzyl)-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin

5-(2-(Đimethylamino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin



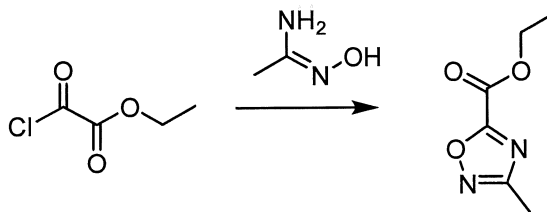
Được điều chế từ 5-(2-(đimetylamin)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

3-(7-Amino-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)pyridin-2(1*H*)-on



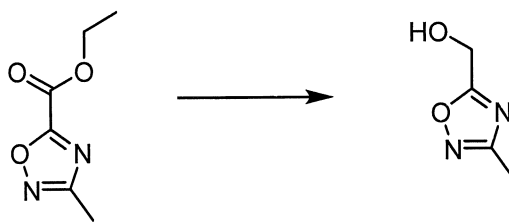
Được điều chế từ 3-(1-isopropyl-7-((4-metoxibenzyl)amino)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)pyridin-2(1*H*)-on

Điều chế etyl 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-carboxylat



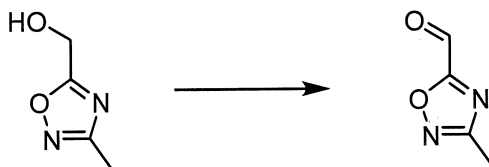
Bổ sung vào dung dịch của etyl 2-clo-2-oxoaxetat (1 g, 13,5 mmol) và pyridin (4,27 g, 54 mmol, 4,36 ml) trong điclometan (40 ml) ở nhiệt độ 15-20°C N'-hydroxyaxetimidamit (2,40 g, 17,5 mmol, 1,96 ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 14 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa trong nước (30 ml). Chiết pha nước bằng điclometan (2 × 50 ml). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (50 ml), làm khô trên MgSO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-carboxylat (2,80 g, hiệu suất 44%).

Điều chế (3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metanol



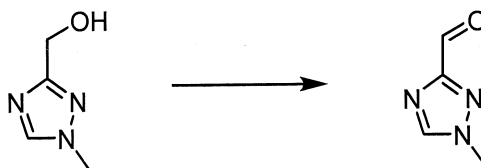
Bổ sung NaBH_4 (1,02 g, 26,9 mmol) vào dung dịch của ethyl 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-carboxylat (2,10 g, 13,5 mmol) trong THF (10 ml) và etanol (10 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng NH_4Cl bão hòa trong nước, và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong điclorometan (50 ml) và lọc; làm khô dịch lọc trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra (3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metanol (800 mg, hiệu suất 52%).

Điều chế 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehyt



Làm lạnh dung dịch của oxalyl clorua (267 mg, 2,10 mmol, 184 μl) trong điclorometan khô (5 ml) xuống -78°C và sau đó bổ sung DMSO (219 mg, 2,80 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút. Bổ sung dung dịch của (3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metanol (80 mg, 0,70 mmol) trong điclorometan (0,5 ml) ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung triethylamin (0,58 ml, 4,2 mmol) ở nhiệt độ -78°C . Làm ấm hỗn hợp lên 20°C và khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1 giờ. Rót hỗn hợp vào HCl 1 N trong nước (5 ml). Chiết hỗn hợp bằng điclorometan ($20\text{ ml} \times 2$). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng H_2O (20 ml), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehyt (80 mg). ^1H NMR (cloroform- d 400 Mhz) δ 9,97 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

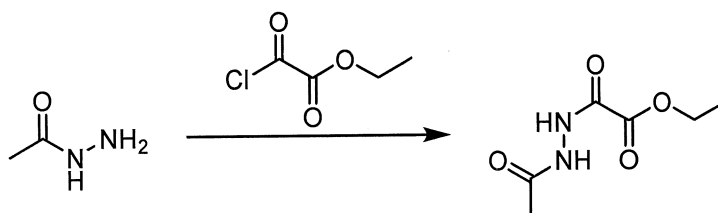
Điều chế 1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt



Bổ sung TEMPO ((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl) (56 mg, 354 μmol) vào hỗn hợp của (1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol (400 mg, 3,54 mmol) và

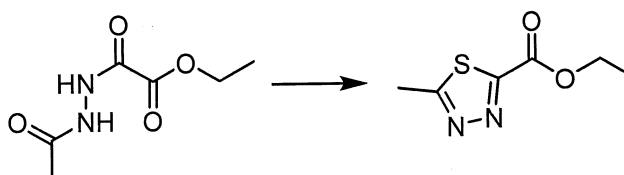
iodobenzen điaxetat (1,25 g, 3,89 mmol) trong điclometan (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 15-20°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:2) để tạo ra 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt (300 mg, 2,70 mmol, hiệu suất 76%). ¹H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 10,01 (s, ¹H), 8,19 (s, ¹H), 4,06 (s, 3H).

Điều chế etyl 2-(2-axetylhydrazinyl)-2-oxoaxetat



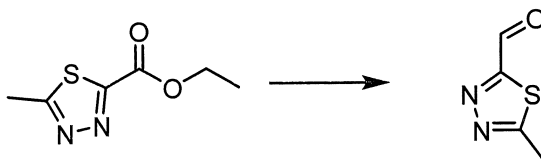
Bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (16,7 g, 67 mmol) vào dung dịch của axetohydrazit (5 g, 67 mmol) trong điclometan (150 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 15°C trong 10 phút. Sau đó bổ sung từng giọt etyl 2-clo-2-oxoaxetat (9,22 g, 67,5 mmol, 7,56 ml) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 15°C trong thời gian 16 giờ. Rửa hỗn hợp bằng H₂O (100 ml) và chiết bằng điclometan (100 ml × 3). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và cô dưới chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1) để tạo ra etyl 2-(2-axetylhydrazinyl)-2-oxoaxetat (9,30 g, hiệu suất 79%).

Điều chế etyl 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-carboxylat



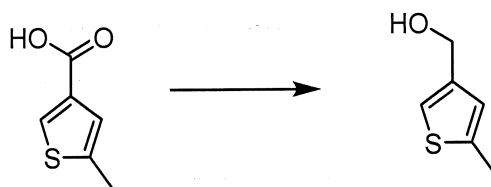
Bổ sung chất phản ứng Lawesson (7,66 g, 19 mmol) vào dung dịch của etyl 2-(2-axetylhydrazinyl)-2-oxoaxetat (3 g, 17 mmol) trong THF (100 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (500 ml) và bổ sung xấp xỉ 40 g than tẩy màu. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 18°C trong thời gian 16 giờ. Lọc hỗn hợp. Cô dịch lọc dưới chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ:etyl axetat = 3:7) để tạo ra etyl 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-carboxylat (921 mg, hiệu suất 28%).

Điều chế 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-carbaldehyt



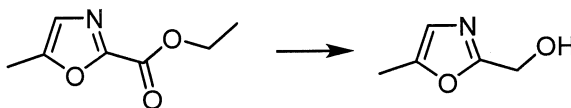
Bổ sung từng giọt DIBAL-H (điisobutyl nhôm hydrua) (1 M trong toluen, 6,97 ml) vào dung dịch của ethyl 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-carboxylat (400 mg, 2,32 mmol) trong THF khô (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -40°C trong thời gian 2 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (5 ml) và lọc. Chiết dung dịch bằng điclorometan ($15\text{ ml} \times 3$). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô dưới chân không. Tinh chế phân cận bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ:ethyl axetat = 1:1) để tạo ra 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-carbaldehyt (123 mg, hiệu suất 41%). ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 10,19 (s, 1H), 2,92 (s, 3H).

Điều chế (5-metylthiophen-3-yl)metanol



Bổ sung LiAlH_4 (120 mg, 3,17 mmol) từ từ vào dung dịch của axit 5-metylthiophen-3-carboxylic (300 mg, 2,11 mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước (0,3 ml) ở nhiệt độ 0°C để làm dừng hỗn hợp phản ứng sau đó là bổ sung NaOH 15% trong nước (0,3 ml). Bổ sung ethyl axetat (50 ml) vào hỗn hợp, lọc hỗn hợp và rửa phân cận bằng ethyl axetat ($20\text{ ml} \times 2$). Làm khô dịch lọc kết hợp trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra (5-metylthiophen-3-yl)metanol (270 mg).

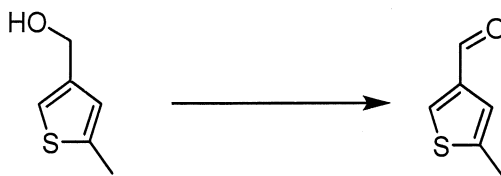
Điều chế (5-metyloxazol-2-yl)metanol



Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng của ethyl 5-metyloxazol-2-carboxylat (500 mg, 3,22 mmol) trong etanol (10 ml) NaBH_4 (609 mg, 16,10 mmol) có khuấy ở nhiệt độ 20°C . Sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 3 giờ. Làm dừng phản ứng bằng nước (50 ml), sau đó cô dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol.

Chiết phần cặn bằng etyl axetat (50 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na_2SO_4 , cô để tạo ra (5-metyloxazol-2-yl)metanol (364 mg).

Điều chế 5-metylthiophen-3-carbaldehyt



Bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (1,1,1-triaxetoxo-1,1-dihydro-

1,2-benziodoxol-3(1H)-on) (1,07 g, 2,53 mmol) vào dung dịch của (5-metylthiophen-3-yl)metanol (270 mg, 2,11 mmol) trong điclorometan (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp và rửa phần cặn bằng điclorometan (30 ml), cô các lớp hữu cơ kết hợp. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh bằng ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1 để tạo ra 5-metylthiophen-3-carbaldehyt (180 mg, 1,43 mmol, hiệu suất 68%). ^1H NMR (cloroform- d 400 Mhz) δ 9,81 (s, ^1H), 7,89 (s, ^1H), 7,20 (s, ^1H), 2,51 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:

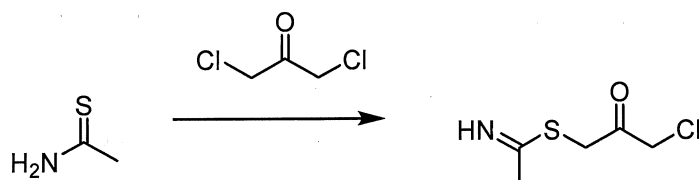
5-metyloxazol-2-carbaldehyt từ (5-metyloxazol-2-yl)metanol

3-metylisoxazol-5-carbaldehyt từ (3-metylisoxazol-5-yl)metanol

5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt từ (5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol

1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt từ (1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol

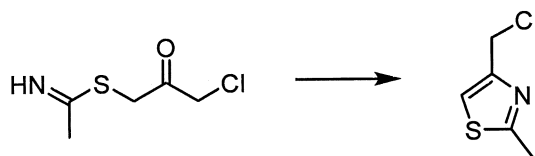
Điều chế 1-((1-aminoethyl)thio)-3-clopropan-2-on



Bổ sung từng giọt dung dịch của etanthioamit (1 g, 13,3 mmol) trong axeton (7 ml) vào dung dịch của 1,3-điclopropan-2-on (1,69 g, 13,3 mmol, 1,66 ml) trong axeton (5 ml) ở nhiệt độ 20°C và khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 12 giờ. Lọc hỗn hợp

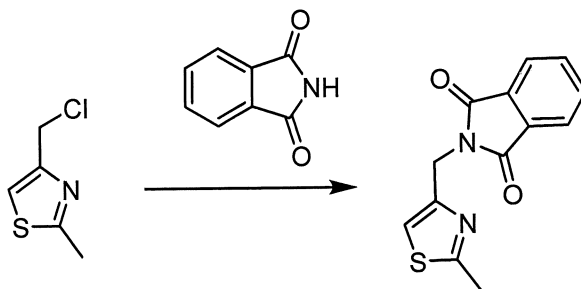
và rửa bánh lọc bằng axeton (10 ml $\times$ 3) để tạo ra 1-((1-aminoethyl)thio)-3-clopropan-2-on.

Điều chế 4-(clometyl)-2-metylthiazol



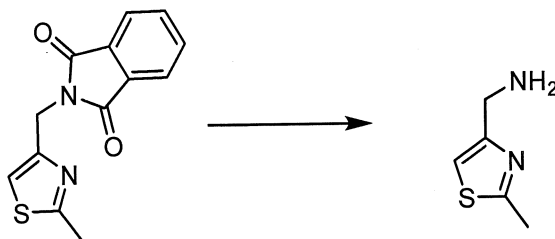
Khuấy hỗn hợp của 1-((1-aminoethyl)thio)-3-clopropan-2-on (3 g, 17,9 mmol) trong etanol (30 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không để tạo ra 4-(clometyl)-2-metylthiazol (2,9 g).

Điều chế 2-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-đion



Bổ sung K_2CO_3 (1,31 g, 9,49 mmol) vào hỗn hợp của 4-(clometyl)-2-metylthiazol (2,80 g, 19,0 mmol) và isoindolin-1,3-đion trong DMF khan (30 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 0,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (50 ml), chiết bằng etyl axetat (50 ml $\times$ 2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (30 ml), nước muối (30 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 10:1-2:1) để tạo ra 2-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-đion (3,29 g).

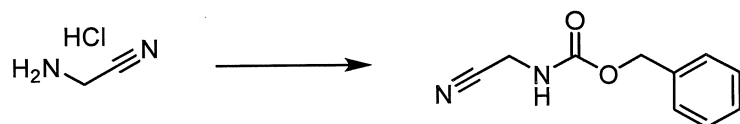
Điều chế (2-metylthiazol-4-yl)methanamin



Khuấy hỗn hợp của 2-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-đion (1 g, 3,87 mmol) và hydrazin hydrat (291 mg, 5,81 mmol, 282 μ l) trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ

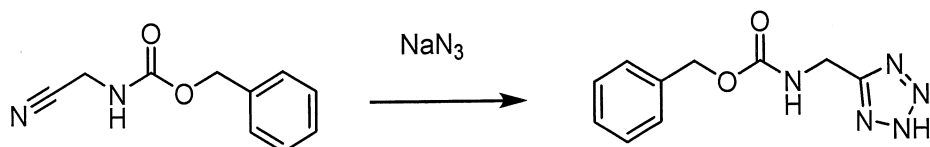
20°C trong thời gian 0,5 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (điclometan:metanol = từ 0:1 đến 10:1) để tạo ra (2-metylthiazol-4-yl)methanamin (330 mg).

Điều chế benzyl (xyanometyl)carbamat



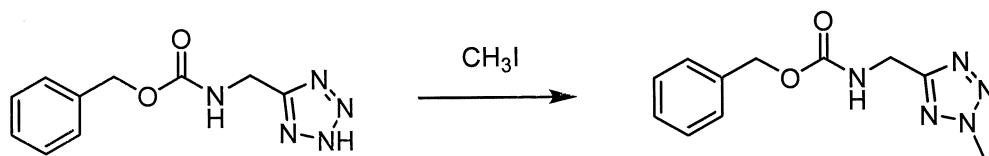
Khuấy hỗn hợp của 2-aminoaxetonitril hydroclorua (5 g, 54,0 mmol), NaHCO₃ (18,16 g, 216 mmol) và đioxan (50 ml) trong H₂O (100 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó bổ sung dung dịch của benzyl carbonocloridat (11,06 g, 64,8 mmol, 9,22 ml) trong toluen (10 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 12 giờ. Rót hỗn hợp vào nước (100 ml), và chiết pha nước bằng etyl axetat (100 ml × 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra benzyl (xyanometyl)carbamat (1,70 g). ¹H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz): 7,40-7,31 (m, 5H), 5,35-5,13 (m, 3H), 4,16-4,12 (m, 2H).

Điều chế benzyl ((2*H*-tetrazol-5-yl)metyl)carbamat



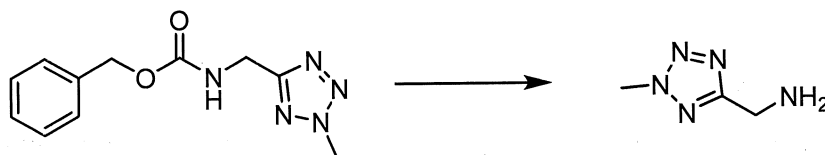
Khuấy hỗn hợp của benzyl (xyanometyl)carbamat (200 mg, 1,05 mmol), natri azit (250 mg, 3,85 mmol) kẽm đibromua (118 mg, 525 μmol) và rượu isopropyl (2 ml) trong H₂O (4 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ. Rót hỗn hợp vào nước (50 ml), và bổ sung KHSO₄ (trong nước) đến khi độ pH=2. Chiết pha nước bằng etyl axetat (20 ml × 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=từ 10/1 đến 3/1) để tạo ra benzyl ((2*H*-tetrazol-5-yl)metyl)carbamat (200 mg).

Điều chế benzyl ((2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)metyl)carbamat



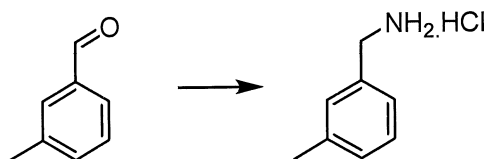
Bổ sung vào hỗn hợp của benzyl ((2*H*-tetrazol-5-yl)methyl)carbamate (1 g, 4,29 mmol) và K₂CO₃ (1,19 g, 8,58 mmol) trong DMF (20 ml) CH₃I (0,91 g, 6,4 mmol) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 12 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = từ 10/1 đến 3/1) để tạo ra benzyl ((2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)methyl)carbamate (400 mg).

Điều chế (2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)methanamin



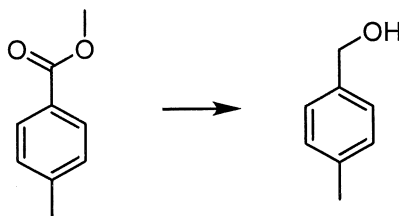
Bổ sung Pd/C(10%, ướt) (10 mg) vào dung dịch của benzyl ((2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)methyl)carbamate (250 mg, 1,0 mmol) trong MeOH (10 ml) dưới N₂. Khử khí huyền phù trong chân không và sục bằng H₂ vài lần. Khuấy hỗn hợp dưới H₂ (15psi) ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 12 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc dưới chân không để tạo ra (2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)methanamin (120 mg, thô).

Điều chế *m*-tolylmethanamin hydroclorua



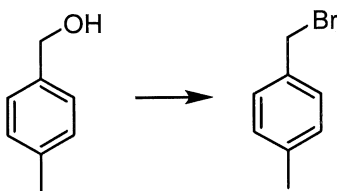
Khuấy hỗn hợp 3-metylbenzaldehyt (500 mg, 4,16 mmol, 490,20 μ l) trong NH₃/MeOH (7 M, 1 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 14 giờ. Sau đó bổ sung NaBH₄ (315 mg, 8,32 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (20 ml) và chiết bằng etyl axetat (20 ml $\times$ 2). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước (10 ml), nước muối (10 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế để tạo ra *m*-tolylmethanamin (370 mg) dưới dạng muối HCl.

Điều chế *p*-tolylmetanol



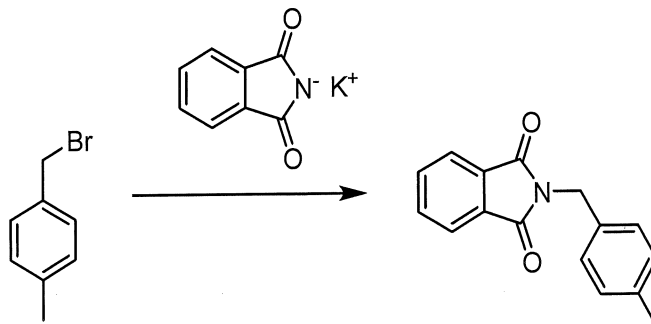
Bổ sung dung dịch của methyl 4-methylbenzoat (11 g, 73,3 mmol) trong THF khan (50 ml) vào huyền phù của LiAlH_4 (5,56 g, 147 mmol) trong THF khan (100 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung H_2O (5 ml), bổ sung NaOH 15% trong nước (5 ml) và H_2O (8 ml) ở nhiệt độ 0°C , 8 g Na_2SO_4 khan và lọc hỗn hợp phản ứng. Rửa bánh lọc bằng lượng bổ sung của THF ($80\text{ ml} \times 3$). Cô các lớp hữu cơ kết hợp để tạo ra *p*-tolylmethanol (8,30 g, hiệu suất 93%). ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Điều chế 1-(bromometyl)-4-metylbenzen



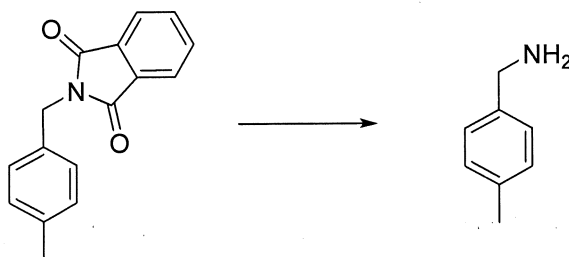
Bổ sung tribromophosphan (20,2 g, 74,7 mmol) vào dung dịch của *p*-tolylmethanol (8,30 g, 68 mmol) trong điclometan (200 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào H_2O (10 ml) và chiết bằng điclometan (25 ml), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để tạo ra 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (12,5 g, hiệu suất 99%). ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

Điều chế 2-(4-metylbenzyl)isoindolin-1,3-đion



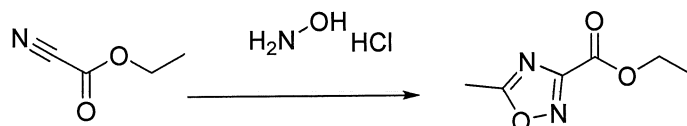
Bổ sung kali 1,3-đioxoisoinđolin-2-ide (7,51 g, 40,5 mmol) vào dung dịch của 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (5 g, 27 mmol) trong DMF (30 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 14 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để loại bỏ DMF. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ:etyl axetat = từ 0 đến 20%) để tạo ra 2-(4-metylbenzyl)isoinđolin-1,3-đion (5,50 g, hiệu suất 81%). ^1H NMR (cloroform-*d* 400 Mhz) δ 7,85 (d, $J=3,2$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J=3,2$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Điều chế *p*-tolylmethanamin



Khuấy hỗn hợp của 2-(4-metylbenzyl)isoinđolin-1,3-đion (1 g, 3,8 mmol) và hydrazin hydrat (752 mg, 15 mmol, 730 μl) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (điclometan:metanol (với amoniac 5% trong nước) = từ 0:1 đến 5:1) để tạo ra *p*-tolylmethanamin (160 mg).

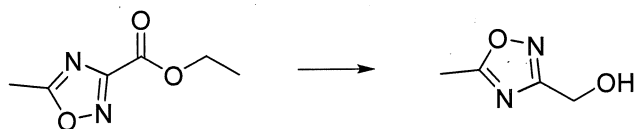
Điều chế etyl 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat



Bổ sung etyl carbonoxyanidat (2,00 g, 20,18 mmol, 1,98 ml, 1,00 đương lượng) và NaOAc (2,02 g, 24,62 mmol, 1,22 đương lượng) vào dung dịch của hydroxylamin hydroclorua (1,71 g, 24,6 mmol) trong axit axetic (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 0,5 giờ. Bổ sung axit axetic anhydrua (3,25 ml, 34,7 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó khuấy nó ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ axit axetic dưới chân không. Bổ sung etyl axetat (25 ml) và nước (5 ml) vào hỗn hợp phản ứng. Trung hòa dung dịch bằng K_2CO_3 (trong nước) đến độ pH 7. Chiết pha nước bằng etyl axetat (5 ml $\times$ 3).

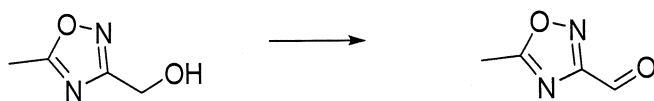
Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế để tạo ra etyl 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (1,40 g).

Điều chế (5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol



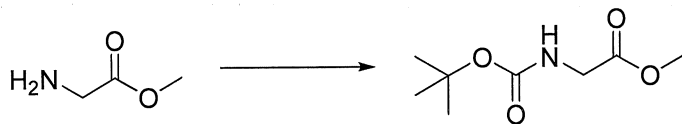
Bổ sung NaBH_4 (290 mg, 7,68 mmol) vào dung dịch của 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (400 mg, 2,56 mmol) trong THF (4 ml) và ethanol (4 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng NH_4Cl , và cô hỗn hợp dưới chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ:etyl axetat=từ 1/0 đến 1/1) để tạo ra (5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol (250 mg).

Điều chế 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt



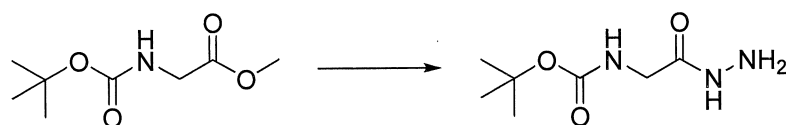
Khuấy dung dịch của (5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol (250 mg, 2,19 mmol) và Dess-Martin periodinan (1,39 g, 3,29 mmol) trong điclorometan (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc dưới chân không để tạo ra 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt (300 mg).

Điều chế metyl (*tert*-butoxycarbonyl)glyxinat



Bổ sung Na_2CO_3 (33,77 g, 318,60 mmol) vào dung dịch của metyl glyxinat (20 g, 159,30 mmol) trong đioxan (120 ml) và nước (80 ml) ở nhiệt độ 0°C , bổ sung từng giọt Boc_2O (43,9 ml, 191 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Cô hỗn hợp, bổ sung nước (200 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (100 ml $\times$ 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (50 ml $\times$ 2) và nước muối (50 ml $\times$ 2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, cô để tạo ra metyl (*tert*-butoxycarbonyl)glyxinat (30 g) mà được dùng trực tiếp cho các bước tiếp theo.

Điều chế *tert*-butyl (2-hydrazinyl-2-oxoethyl)carbamate



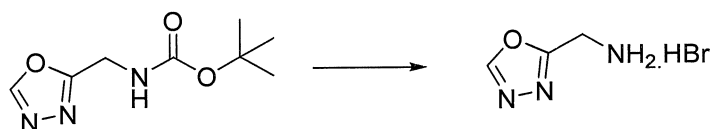
Khuấy hỗn hợp của methyl (*tert*-butoxycarbonyl)glyxinat (10 g, 52,9 mmol) và hydrazin hydrat (4,37 ml, 89,85 mmol) trong metanol (60 ml) và nước (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ. Cô hỗn hợp để tạo ra *tert*-butyl (2-hydrazinyl-2-oxoethyl)carbamate (10 g).

Điều chế *tert*-butyl ((1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)carbamate



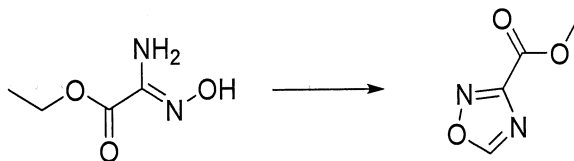
Bổ sung axit 4-metylbenzensulfonic (45,5 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl (2-hydrazinyl-2-oxoethyl)carbamate (5,00 g, 26,4 mmol) trong trimetoxymetan (50 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Cô hỗn hợp. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh bằng ete dầu mỏ:etyl axetat = 3:1 để tạo ra *tert*-butyl ((1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)carbamate (850 mg).

Điều chế (1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanamin hydrobromua



Khuấy dung dịch của *tert*-butyl ((1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)carbamate (450 mg, 2,26 mmol, 1,00 đương lượng) trong axit hydrobromic 35% trong axit axetic (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp để tạo ra (1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanamin hydrobromua (406 mg).

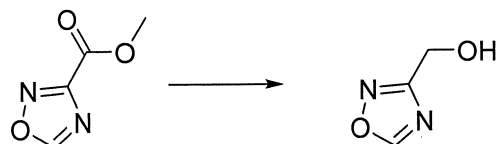
Điều chế methyl 1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat



Bổ sung BF₃.Et₂O (0,089 ml, 0,72 mmol) vào dung dịch của etyl 2-amino-2-(hydroxyimino)axetat (1,90 g, 14,4 mmol) trong trietoxymetan (9,58 ml, 57,5 mmol).

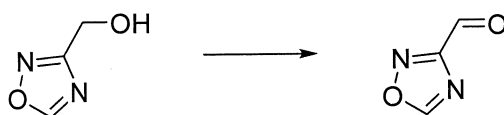
Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp và hòa tan phần cặn trong điclometan (30 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng HCl 2N (trong nước) (20 ml), NaHCO₃ bão hòa trong nước (20 ml), nước (20 ml), nước muối (20 ml) và làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra metyl 1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (1,60 g).

Điều chế (1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol



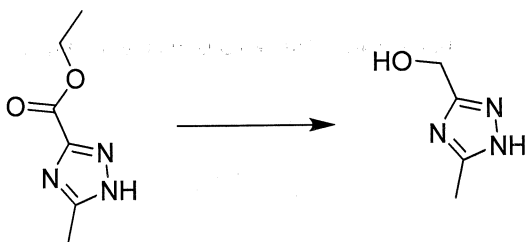
Bổ sung NaBH₄ (239 mg, 6,33 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) của metyl 1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (300 mg, 2,11 mmol) trong etanol (2 ml) và THF (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung NH₄Cl bão hòa trong nước (5 ml), cô hỗn hợp và hòa tan phần cặn trong metanol 10% trong điclometan (20 ml). Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (10%~100% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra (1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol (40 mg).

Điều chế 1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt



Bổ sung Dess-Martin periodinan (254 mg, 0,60 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) của (1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol (40 mg, 0,40 mmol) trong điclometan (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc để tạo ra 1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt (39 mg).

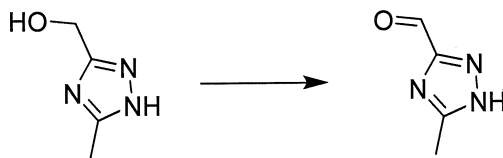
Điều chế etyl (5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol



Bổ sung LiAlH₄ (245 mg, 6,45 mmol) vào hỗn hợp của etyl 5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (200 mg, 1,29 mmol) trong THF (5 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới N₂.

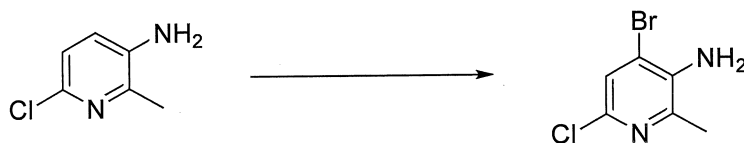
Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp và rửa bằng metanol, cô trong chân không để tạo ra (5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol (350 mg).

Điều chế 5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt



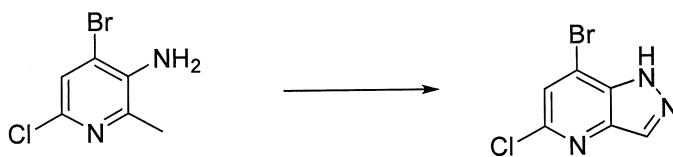
Bổ sung Dess-Martin periodinan (2,62 g, 6,19 mmol) vào hỗn hợp của (5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol (350 mg, 3,09 mmol) trong điclometan (10 ml) và axetonitril (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 14 giờ. Lọc hỗn hợp và rửa bằng ete dầu mỏ và etyl axetat và cô trong chân không để tạo ra 5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt (90 mg).

Điều chế 4-bromo-6-clo-2-metylpyridin-3-amin



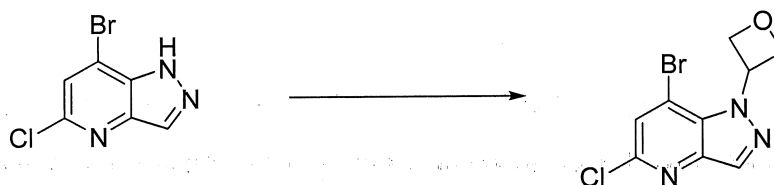
Bổ sung từng giọt brom (13,5 g, 84 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá của 6-clo-2-metylpyridin-3-amin (12 g, 84 mmol) và AcOH (5,1 g, 84 mmol) trong MeOH (198 g, 250 ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ bể nước đá qua đêm sau đó cô nó dưới chân không. Hòa tan phần cặn thu được trong EtOAc và tiếp đó rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, dung dịch trong nước của Na₂S₂O₃ 10%, nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Loại bỏ dung môi dưới chân không và tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký nhanh để tạo ra 4-bromo-6-clo-2-metylpyridin-3-amin (12,6 g). ¹H NMR (500 Mhz, Cloroform-*d*) δ 7,30 (s, ¹H), 4,04 (brs, 2H), 2,46 (s, 3H).

Điều chế 7-bromo-5-clo-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



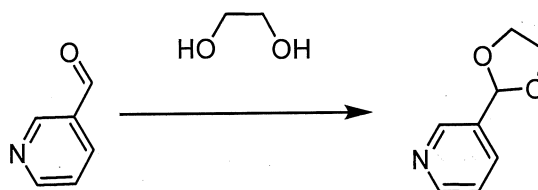
Bổ sung từng giọt isopentyl nitrit (3,97g, 33,9 mmol) vào huyền phù được làm lạnh bằng nước đá của 4-bromo-6-clo-2-methylpyridin-3-amin (5 g, 22,6 mmol), KOAc (4,43 g, 45,2 mmol) và AcOH (44,1 g, 734 mmol) trong toluen (125 ml) dưới khí trơ. Lắp bộ ngưng tụ hồi lưu và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 30°C trong 4 giờ, sau đó loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không. Hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat và rửa cẩn thận bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước đảm bảo rằng đạt được độ pH 8-9. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô thành nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂) để thu được 7-bromo-5-clo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (2,3 g, hiệu suất 44%). ¹H NMR (500 Mhz, Cloroform-*d*) δ 10,61 (brs, ¹H), 8,35 (s, ¹H), 7,60 (s, ¹H)

Điều chế 7-bromo-5-clo-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



Bổ sung từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (979 mg, 4,84 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá của 7-bromo-5-clo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (250 mg, 1,08 mmol), triphenylphosphin (1,27 g, 4,84 mmol) và oxetan-3-ol (319 mg, 4,30 mmol) trong THF (10 ml) dưới khí trơ. Để cho bể nước đá ấm lên nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không và tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký nhanh tạo ra 7-bromo-5-clo-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (130 mg, hiệu suất 38%). ¹H NMR (Cloroform-*d*, 500 Mhz) δ 8,31 (s, ¹H), 7,56 (s, ¹H), 6,48 (p, *J* = 6,9 Hz, ¹H), 5,35 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H).

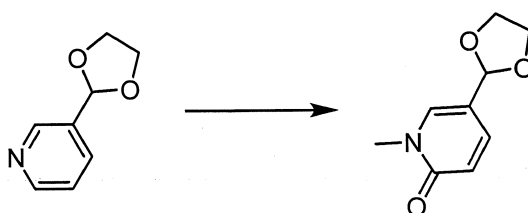
Điều chế 3-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridin



Bổ sung axit toluen-4-sulfonic (1,93 g, 11 mmol) vào dung dịch của nicotinalđehyt (1 g, 9,34 mmol) trong toluen (20 ml) và khuấy ở nhiệt độ 120°C trong

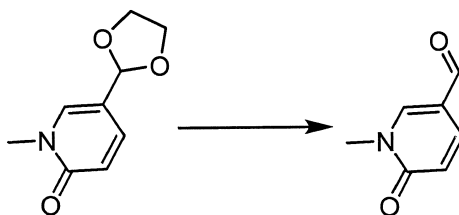
thời gian 0,5 giờ. Bổ sung etan-1,2-điol (637 mg, 10 mmol) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 giờ. Làm dừng dung dịch bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (60 ml) và chiết pha nước bằng DCM (30 ml × 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ:etyl axetat = từ 10:1 đến 1:1) để tạo ra 3-(1,3-đioxolan-2-yl)pyridin (1,30 g, hiệu suất 92%). ¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ8,70 (d, *J* = 2,0Hz, ¹H), 8,61-8,60 (m, ¹H), 7,79-7,77 (m, ¹H), 7,32-7,29 (m, ¹H), 5,84 (s, ¹H), 4,12-4,01 (m, 4H).

Điều chế 5-(1,3-đioxolan-2-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on



Bổ sung từ từ từng giọt dimetyl sulfat (1 g, 7,9 mmol) vào 3-(1,3-đioxolan-2-yl)pyridin (1,20 g, 7,94 mmol) và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hòa tan dung dịch thu được trong H₂O (4 ml) và bổ sung dung dịch trong nước của K₃[Fe(CN)₆] (6,27 g) trong H₂O (24 ml) có khuấy và làm lạnh. Bổ sung từ từ KOH (3,56 g), giữ nhiệt độ ở 5°C. Sau khi bổ sung DCM (12 ml), khuấy dung dịch ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 0,5 giờ, trước khi bổ sung các phần bổ sung của K₃[Fe(CN)₆] (3,1 g) trong H₂O (11 ml) và KOH (1,8 g) ở nhiệt độ 20°C và khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 12 giờ. Chiết pha nước bằng etyl axetat (30 ml × 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế để tạo ra 5-(1,3-đioxolan-2-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on (250 mg).

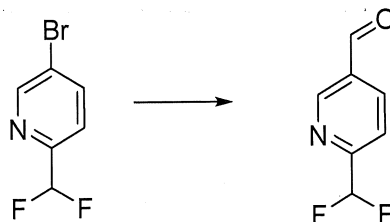
Điều chế 1-metyl-6-oxo-1,6-đihydropyridin-3-carbaldehyt



Khuấy dung dịch của 5-(1,3-đioxolan-2-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on (250 mg, 1,38 mmol) trong HCl 3% trong nước (5 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ.

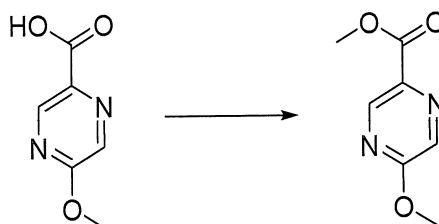
Chiết dung dịch bằng DCM (10 ml $\times$ 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không để tạo ra 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt (150 mg).

Điều chế 6-(diflometyl)nicotinaldehyt



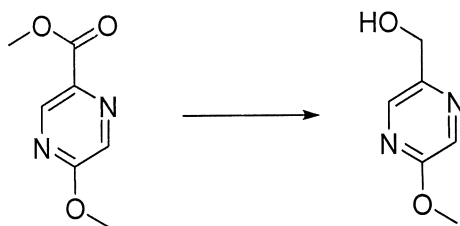
Bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua-lithi clorua (1,3 M, 2,96 ml) vào dung dịch của 5-bromo-2-(diflometyl)pyridin (400 mg, 1,92 mmol) trong THF (2 ml) ở nhiệt độ 0°C . Để phản ứng có khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung DMF (703 mg, 9,62 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng trong 12 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm dừng phản ứng bằng HCl 2M (trong nước) và bazơ hóa bằng NaOH 1M (trong nước) đến khi độ pH=7. Lóp hữu cơ được tách riêng và lóp nước được chiết bằng điclometan. Làm khô các lóp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat=từ 1/0 đến 10:1) để tạo ra 6-(diflometyl)nicotinaldehyt (130 mg).

Điều chế metyl 5-metoxypyrazin-2-carboxylat



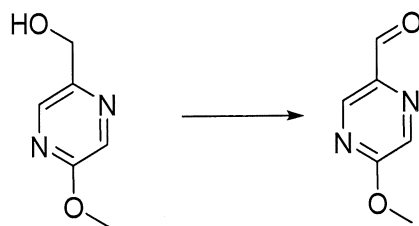
Bổ sung SOCl_2 (927 mg, 7,79 mmol) vào dung dịch của axit 5-metoxypyrazin-2-carboxylic (1 g, 6,49 mmol) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ 15°C . Hồi lưu hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ để tạo ra dung dịch màu nâu. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Pha loãng phần cặn bằng điclometan (20 ml) và điều chỉnh độ pH về 8 bằng NaHCO_3 (trong nước, 50 ml). Chiết hỗn hợp bằng điclometan (100 ml $\times$ 3). Rửa các lóp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 5-metoxypyrazin-2-carboxylat (1,02 g).

Điều chế (5-metoxypyrazin-2-yl)metanol



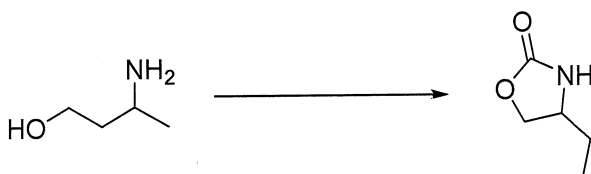
Bổ sung NaBH_4 (225 mg, 5,95 mmol) vào dung dịch của metyl 5-metoxypyrazin-2-carboxylat (200 mg, 1,19 mmol) trong THF (0,1 ml) và MeOH (4 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 15°C trong thời gian 16 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước (5 ml), sau đó pha loãng bằng lượng nước nữa (15 ml), chiết bằng etyl axetat (2 x 25 ml) sau đó là 2-propanol trong điclorometan 20 phần trăm (25 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để tạo ra (5-metoxypyrazin-2-yl)metanol (122 mg).

Điều chế 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt



Bổ sung MnO_2 (714 mg, 8,21 mmol) vào dung dịch của (5-metoxypyrazin-2-yl)metanol (115 mg, 0,82 mmol) trong điclorometan (3 ml) ở nhiệt độ 15°C . Hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống 20°C , lọc qua xelit và rửa bằng điclorometan (100 ml). Cô dịch lọc để tạo ra 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt (45 mg).

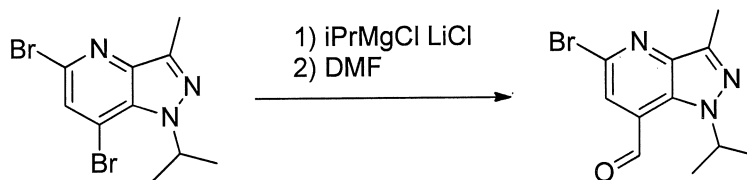
Điều chế 4-etyloxazolidin-2-on



Bổ sung Et_3N (1,14 g, 11,2 mmol) vào dung dịch của 2-aminobutan-1-ol (1 g, 11,2 mmol), carbonyl diimidazol (2,18 g, 13,5 mmol) trong THF (3 ml) dưới khí argon. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 12 giờ. Cô hỗn hợp và

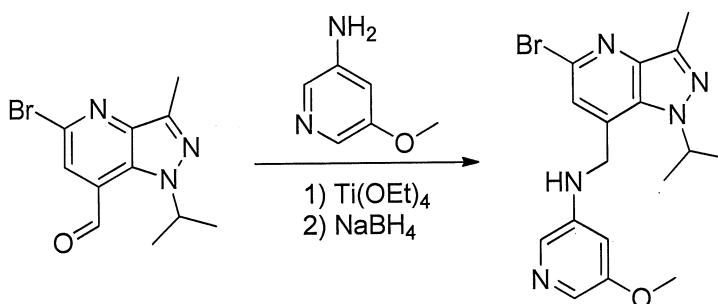
tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ : etyl axetat=từ 10:1 đến 5:1) để tạo ra 4-etyloxazolidin-2-on (800 mg).

Điều chế 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-carbaldehyt



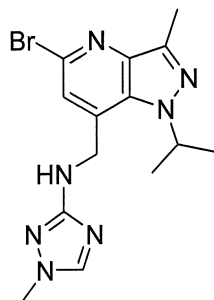
Bổ sung từng giọt dung dịch của $i\text{-PrMgCl-LiCl}$ (1,3 M, 3,6 ml) trong THF vào hỗn hợp của 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (1,3 g, 3,9 mmol) trong THF (25 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và bổ sung DMF (1,4 g, 19,5 mmol, 1,5 ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ nữa. Bổ sung NH_4Cl (trong nước 2 ml) để làm dừng phản ứng, sau đó bổ sung nước (20 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat ($20\text{ ml} \times 3$). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh bằng ete dầu mỏ:etyl axetat = 30:1 ~20:1 để tạo ra 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin -7-carbaldehyt (800 mg).

Điều chế *N*-((5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)metyl)-5-metoxypyridin-3-amin



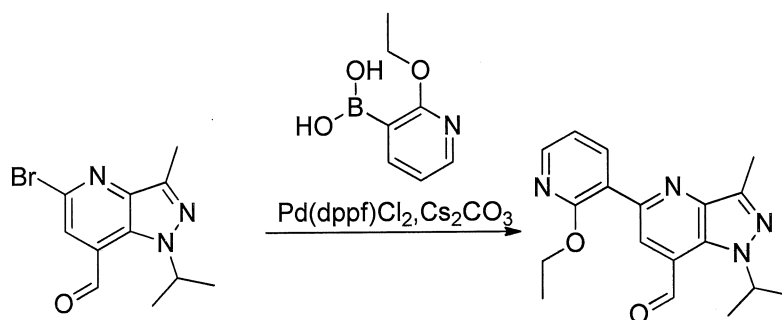
Bổ sung vào dung dịch của 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-carbaldehyt (50 mg, 0,18 mmol) trong đioxan (3 ml) $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (101 mg, 0,35 mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (44 mg, 0,35 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 14 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung EtOH (3 ml) sau đó là bổ sung NaBH_4 (35 mg, 0,9 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung nước (0,5 ml) để làm

dừng phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, sau đó lọc và rửa phần cặn bằng etyl axetat (30 ml × 3). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp và cô. Sản phẩm thô *N*-[(5-bromo-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)methyl]-5-metoxypyridin-3-amin (69 mg) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



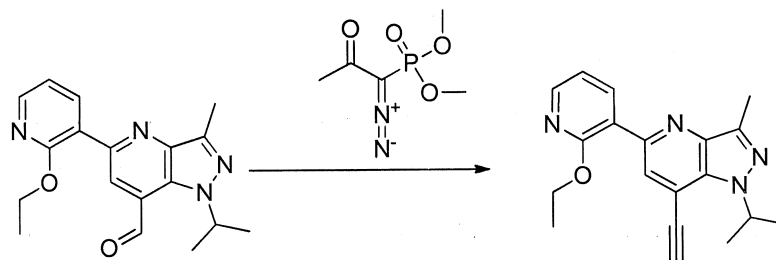
N-((5-bromo-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)methyl)-1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-amin được điều chế theo cách tương tự từ 5-bromo-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-carbaldehyt và 1-methyl-1,2,4-triazol-3-amin.

Điều chế 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-carbaldehyt



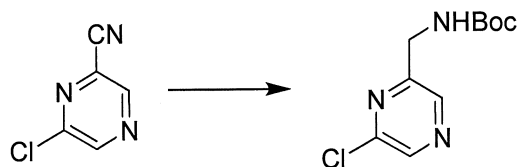
Khuấy hỗn hợp của 5-bromo-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-carbaldehyt (0,56 g, 1,98 mmol), axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic (497 mg, 2,98 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (145 mg, 0,2 mmol), Cs₂CO₃ (1,94 g, 5,95 mmol) trong dioxan (8 ml), nước (2 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Chiết phần cặn bằng etyl axetat (30 ml × 2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat = từ 10:1 đến 3:1) để tạo ra 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-carbaldehyt (0,55 g).

Điều chế 5-(2-etoxyppyridin-3-yl)-7-etylnyl-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



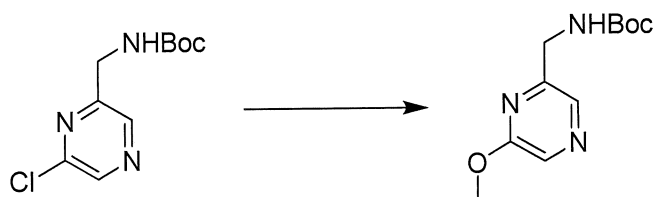
Khuấy hỗn hợp của 5-(2-etoxyppyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-carbaldehyt (0,55 g, 1,70 mmol), 1-điazo-1-đimethoxyphosphoryl-propan-2-on (423 mg, 2,20 mmol) và Cs_2CO_3 (1,66 g, 5,09 mmol) trong MeOH (7 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp dưới áp suất giảm và chiết bằng DCM (20 ml $\times$ 2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô. 5-(2-etoxyppyridin-3-yl)-7-etylnyl-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (0,5 g).

Điều chế *tert*-butyl ((6-clopyrazin-2-yl)metyl)carbamát.



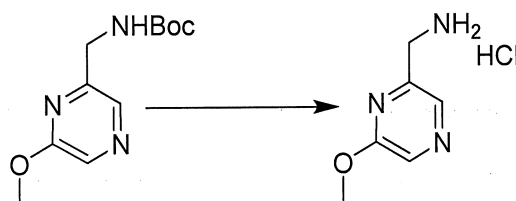
Bổ sung 6-clopyrazin-2-carbonitril (1,00 g, 7,17 mmol,) và *tert*-butoxycarbonyl *tert*-butyl cacbonat (1,72 g, 7,88 mmol) vào huyền phù của Raney-Ni (307 mg, 3,59 mmol,) trong EtOH (20 ml), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới H_2 (45psi) trong thời gian 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra phần cạn. Tinh chế phần cạn bằng sắc ký silicagel nhanh (rửa giải bằng gradien 0~10% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[(6-clopyrazin-2-yl)metyl]carbamát (1,05 g).

Điều chế *tert*-butyl ((6-metoxypyrazin-2-yl)metyl)carbamát.



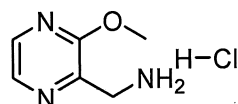
Bổ sung natri metoxit (443 mg, 8,21 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá của *tert*-butyl *N*-[(6-clopyrazin-2-yl)metyl]carbammat (500 mg, 2,05 mmol,) trong MeOH (10 ml), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng nước (100 ml) và chiết bằng etyl axetat (100 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng NH₄Cl bão hòa trong nước (100 ml $\times$ 2), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel nhanh (rửa giải bằng 0~16% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]carbammat (300 mg).

Điều chế (6-metoxypyrazin-2-yl)methanamin hydroclorua.



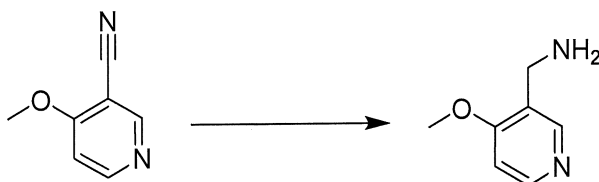
Khuấy dung dịch của *tert*-butyl *N*-[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]carbammat (350 mg, 1,46 mmol) trong HCl/đioxan 4N (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất để tạo ra (6-metoxypyrazin-2-yl)methanamin hydroclorua. Sản phẩm thô được dùng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:



(3-metoxypyrazin-2-yl)methanamin hydroclorua

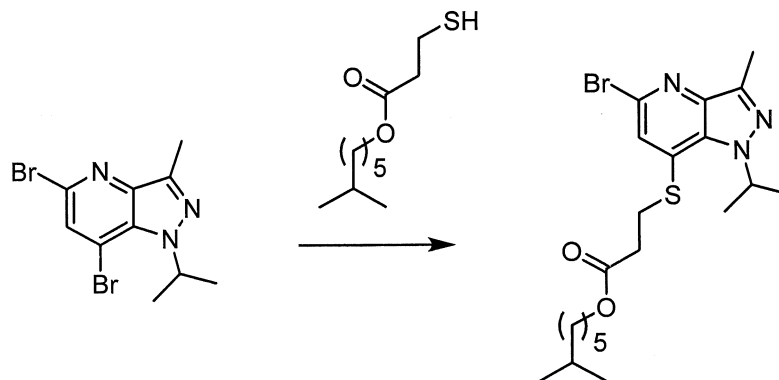
Điều chế (4-metoxy-3-pyridyl)methanamin



Bổ sung Raney-Ni (30 mg, 10%) vào dung dịch của 4-metoxypyridin-3-carbonitril (200 mg, 1,49 mmol), amoniac 25% trong nước (0,23 ml) và MeOH (5 ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ dưới khí H₂ (45

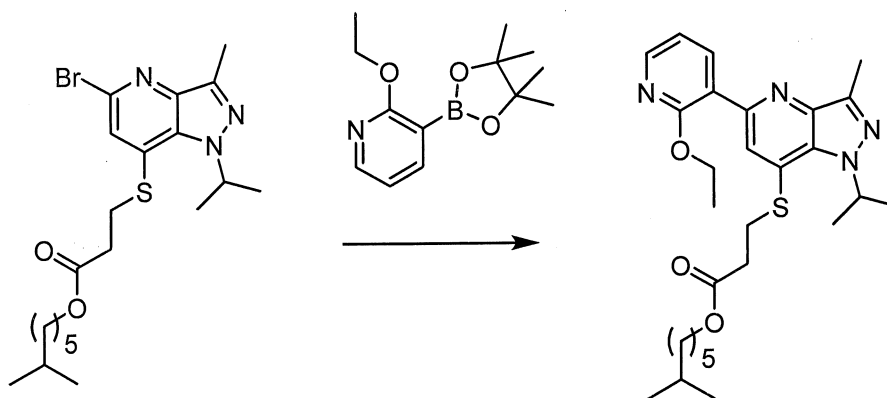
psi). Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác và rửa bánh lọc bằng MeOH (10 ml x 3), cô dịch lọc dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô (4-metoxi-3-pyridyl)methanamin (150 mg).

Điều chế 6-metylheptyl 3-((5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)thio)propanoat



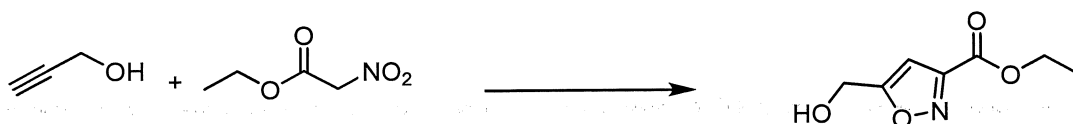
Khuấy dung dịch của 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (150 mg, 0,45 mmol), 6-metylheptyl 3-mercaptopropanoat (124 mg, 0,57 mmol), DIPEA (116 mg, 157 μ l, 0,90 mmol) trong NMP (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí trơ trong 15 phút sau đó cho nó vào trong bể dầu ở nhiệt độ 50 °C và khuấy qua đêm. Nó được phân chia giữa nước (25 ml) và dung dịch của pentan:etyl axetat (1:1) (50 ml). Chiết lớp nước bằng pentan:etyl axetat mới (1:1) (20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra 6-metylheptyl 3-((5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)thio)propanoat (194mg).

Điều chế 6-metylheptyl 3-((5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)thio)propanoat



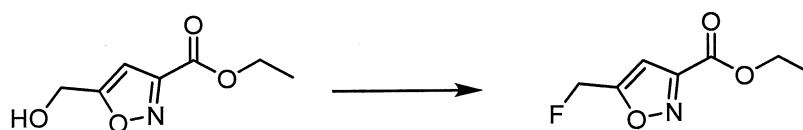
Khử khí huyền phù của 6-methylheptyl 3-((5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)thio)propanoat (194 mg, 0,41 mmol), 2-etoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (123 mg, 0,50 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (84 mg, 0,10 mmol), K₂CO₃ (85 mg, 0,62 mmol) trong 1,4-dioxan (5,5 ml) và nước (0,3 ml) bằng cách tạo bọt khí nitơ trong 3 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ 105 °C trong 4 giờ. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không. Lấy phần cặn thu được ra trong etyl axetat (25 ml) và lọc qua miếng Xelit ngắn mà được súc rửa bằng etyl axetat (10 ml x 2). Rửa dịch lọc kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra 6-methylheptyl 3-((5-(2-etoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-7-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)thio)propanoat (128mg).

Điều chế etyl 5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-carboxylat



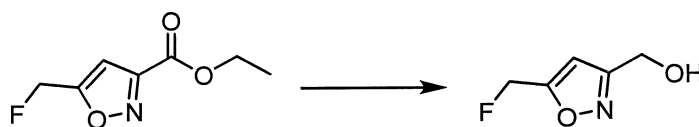
Bổ sung DABCO (1,0 g, 8,92 mmol) vào dung dịch của prop-2-yn-1-ol (500 mg, 0,52 ml, 8,92 mmol) và etyl 2-nitroaxetat (2,26 g, 1,88 ml, 16,95 mmol) trong EtOH (15 ml). Khuấy hỗn hợp ở 80 °C trong thời gian 72 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Cô hỗn hợp và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra etyl 5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-carboxylat (400 mg).

Điều chế etyl 5-(flometyl)isoxazol-3-carboxylat



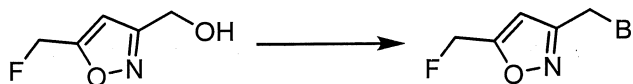
Bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (70,6 mg, 0,06 ml, 0,44 mmol) vào dung dịch của etyl 5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-carboxylat (50,0 mg, 0,29 mmol) trong DCM (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở 40 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước (3 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (5 ml x 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (5 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra etyl 5-(flometyl)isoxazol-3-carboxylat (41,0 mg).

Điều chế (5-(flometyl)isoxazol-3-yl)metanol



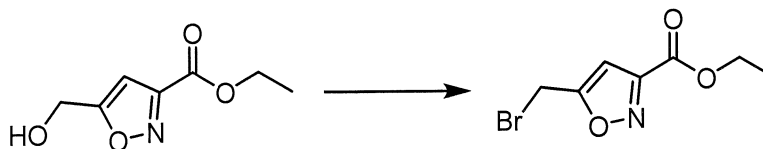
Bổ sung lithi nhôm hydrua (0,43 ml, 0,43 mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch của etyl 5-(flometyl)isoxazol-3-carboxylat (50,0 mg, 0,29 mmol) trong THF (4 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch nửa bão hòa của natri kali tartarat (5 ml) và khuấy mạnh hỗn hợp trong thời gian 30 phút. Sau đó chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (10 ml × 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra (5-(flometyl)isoxazol-3-yl)metanol (29,0 mg).

Điều chế 3-(bromometyl)-5-(flometyl)isoxazol



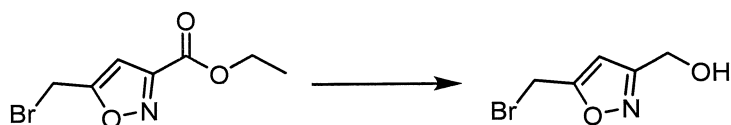
Bổ sung triphenylphosphin (68 mg, 0,26 mmol), 2,6-lutidin (13,9 mg, 0,015 ml, 0,13 mmol) và CBr₄ (86 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch của (5-(flometyl)isoxazol-3-yl)metanol (17,0 mg 0,13 mmol) trong MeCN (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra 3-(bromometyl)-5-(flometyl)isoxazol (12 mg).

Điều chế etyl 5-(bromometyl)isoxazol-3-carboxylat



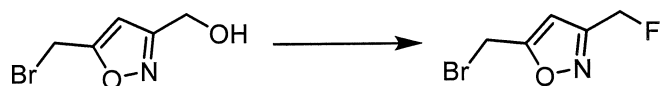
Bổ sung triphenylphosphin (153 mg, 0,58 mmol), 2,6-lutidin (31,3 mg, 0,034 ml, 0,29 mmol) và CBr₄ (194 mg, 0,58 mmol) vào dung dịch của etyl 5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-carboxylat (50 mg, 0,29 mmol) trong MeCN (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Cô hỗn hợp và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra etyl 5-(bromometyl)isoxazol-3-carboxylat (68 mg).

Điều chế (5-(bromometyl)isoxazol-3-yl)metanol



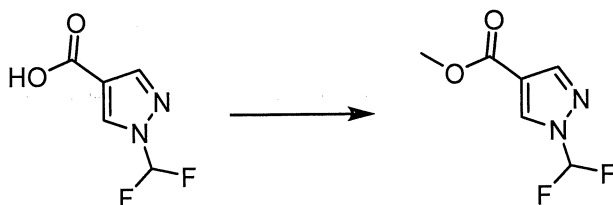
Bổ sung diisopropyl nhôm hydrua (0,12 ml, 0,12 mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch của etyl 5-(bromometyl)isoxazol-3-carboxylat (26 mg, 0,11 mmol) trong THF (1 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung 0,12 mmol nữa của dung dịch diisopropyl nhôm hydrua và khuấy hỗn hợp trong hàng giờ nữa. Bổ sung 3 giọt HCl 4M (trong nước) sau đó là dung dịch nửa bão hòa của natri kali tartarat (5 ml). Khuấy mạnh hỗn hợp trong thời gian 30 phút. Sau đó chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (10 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô để tạo ra (5-(bromometyl)isoxazol-3-yl)metanol (21,3 mg, 0,11 mmol).

Điều chế 5-(bromometyl)-3-(flometyl)isoxazol



Bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (70,6 mg, 0,06 ml, 0,44 mmol) vào dung dịch của (5-(bromometyl)isoxazol-3-yl)metanol trong DCM (1 ml). Khuấy hỗn hợp ở 40 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước (3 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (5 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (5 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra 5-(bromometyl)-3-(flometyl)isoxazol (7,0 mg, 0,04 mmol).

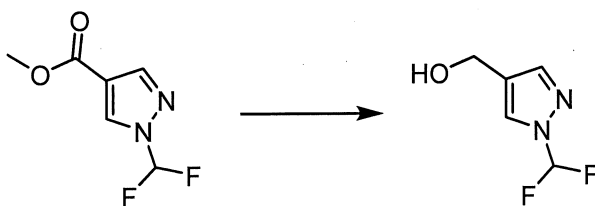
Điều chế methyl 1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung (diazometyl)trimetylsilan (0,62 ml, 1,23 mmol, 2 M trong hexan) vào dung dịch của axit 1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (100 mg, 0,62 mmol) trong DCM (4 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung axit axetic

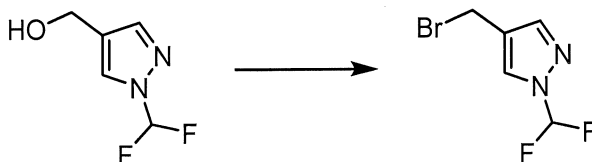
(0,2 ml) và làm đồng bay hơi hỗn hợp với toluen (2 x 20 ml) để tạo ra metyl 1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (99,0 mg, 0,56 mmol).

Điều chế (1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol



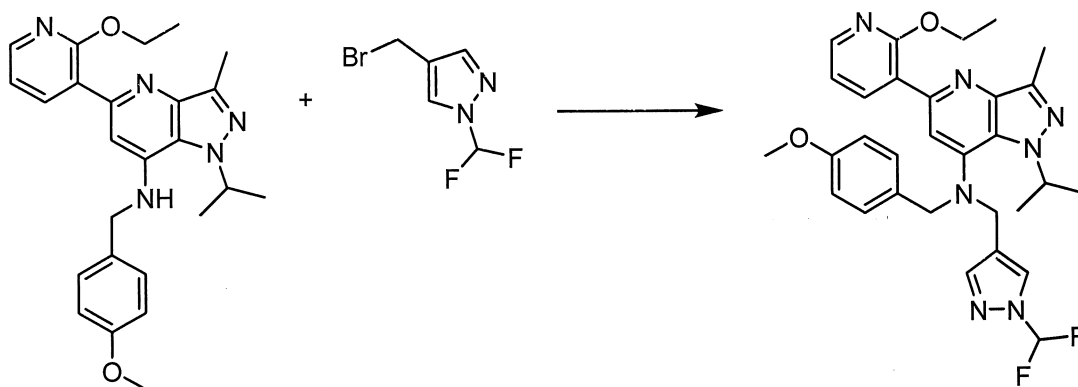
Bổ sung lithi nhôm hydrua (1,0 ml, 1,0 mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch của metyl 1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (120 mg, 0,68 mmol) trong THF (4 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch nửa bão hòa của natri kali tartarat (5 ml) và khuấy mạnh hỗn hợp trong thời gian 30 phút. Sau đó chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (10 ml x 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra (1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (101 mg, 0,68 mmol).

Điều chế 4-(bromometyl)-1-(điflometyl)-1H-pyrazol



Bổ sung triphenylphosphin (106 mg, 0,41 mmol), 2,6-lutidin (21,7 mg, 23,6 µl, 0,20 mmol) và CBr₄ (134 mg, 0,41 mmol) vào dung dịch của (1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (30 mg, 0,20 mmol) trong MeCN (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra 4-(bromometyl)-1-(điflometyl)-1H-pyrazol (29 mg).

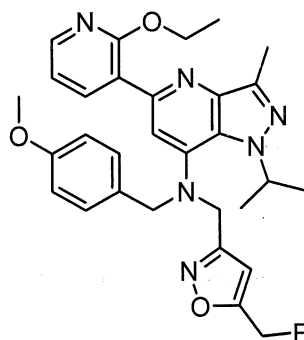
Điều chế N-((1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-N-(4-metoxymetyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin



Bổ sung 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin (20,5 mg, 0,05 mmol) vào huyền phù của NaH (3,79 mg, 0,095 mmol, 60% khối lượng/khối lượng) trong THF (1 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong thời gian 15 phút trước khi bổ sung 4-(bromometyl)-1-(điflometyl)-1H-pyrazol (10 mg, 0,05 mmol) trong THF (1 ml). Để hỗn hợp phản ứng từ từ đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước (3 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (5 ml × 5). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra N-((1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin (23 mg, 0,04 mmol).

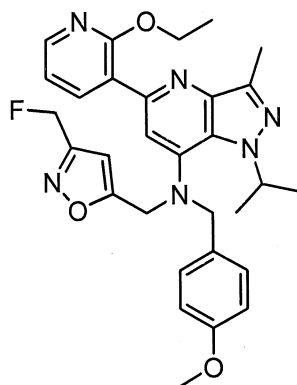
Các ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự:

5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-N-((5-(flometyl)isoxazol-3-yl)metyl)-1-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin



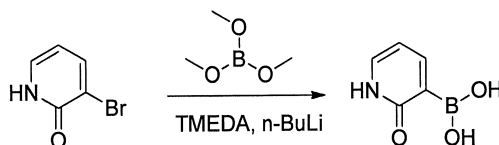
Được điều chế từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin và 3-(bromometyl)-5-(flometyl)isoxazol.

5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-N-((3-(flometyl)isoxazol-5-yl)metyl)-1-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin



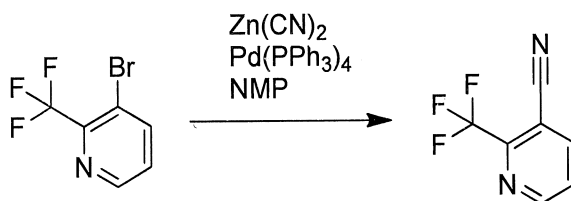
Được điều chế từ 5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-N-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin và 5-(bromometyl)-3-(flometyl)isoxazol.

Điều chế axit (2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)boronic



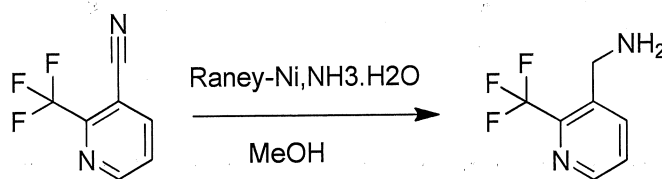
Bổ sung từng giọt TMEDA (tetrametyletylendiamin) (6,6 g, 57 mmol) vào dung dịch của 3-bromopyridin-2(1H)-on (3,3 g, 19 mmol) trong THF (200 ml) được làm lạnh xuống -78°C , trong thời gian 15 phút sau đó là bổ sung $n\text{-BuLi}$ (trong hexan, 2,5 M, 23 ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ -78°C và sau đó để ấm lên nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C , và bổ sung từng giọt trimetyl borat (3,9 g, 38 mmol) trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, để hỗn hợp phản ứng ấm lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 15 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và bổ sung lượng nhỏ nước đá sau đó là HCl (trong nước 100 ml, 2M). Loại bỏ THF dưới áp suất giảm, và rửa dung dịch trong nước hai lần bằng điclorometan ($50\text{ ml} \times 2$). Bổ sung từ từ NaOH đặc trong nước đến khi đạt đến độ pH=5 và chất kết tủa tạo thành. Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và khuấy trong thời gian 10 phút. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước lạnh, và làm khô dưới chân không để tạo ra axit (2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)boronic.

Điều chế 2-(triflometyl)pyridin-3-carbonitril.



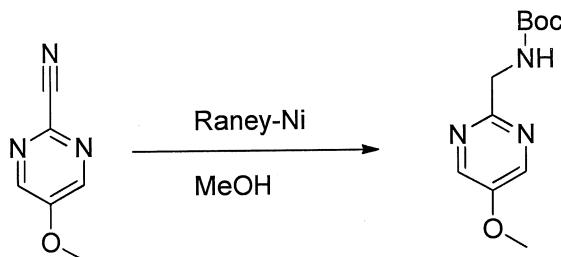
Bổ sung Zn(CN)_2 (572 mg, 4,87 mmol,) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1 g, 0,885 mmol) vào 3-bromo-2-(trifluoromethyl)pyridin (1 g, 4,42 mmol) trong NMP (10 ml), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ bằng cách gia nhiệt bằng vi sóng. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat (100 ml). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (100 ml x 2) và rửa các lớp hữu cơ bằng nước (100 x 3 ml), nước muối (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra 2-(trifluoromethyl) pyridin-3-carbonitril.

Điều chế (2-(trifluoromethyl) pyridin-3-yl)methanamin.



Bổ sung 2-(trifluoromethyl)pyridin-3-carbonitril (500 mg, 2,91 mmol) và NH_3 .nước (6 M, 5 ml) vào dung dịch của Raney-Ni (50 mg, 0,581 mmol) trong MeOH (20 ml), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Bổ sung HCl (2M, 2 ml) và nước (10 ml) vào phần cặn. Làm đông khô dung dịch thu được. Sản phẩm thô được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

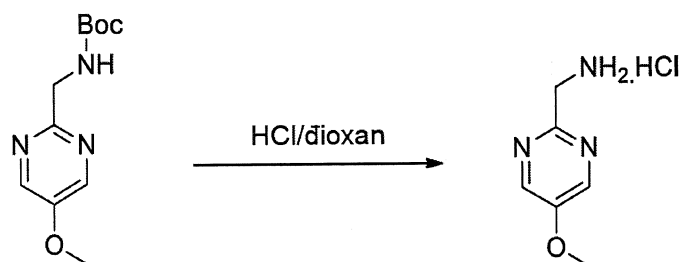
Điều chế *tert*-butyl ((5-metoxypyrimidin-2-yl)metyl)carbamat



Bổ sung hỗn hợp của 5-metoxypyrimidin-2-carbonitril (100 mg, 0,74 mmol) và Boc_2O (194 mg, 0,89 mmol) và MeOH (5 ml) vào Raney-Ni (30 mg, 10%), khuấy hỗn

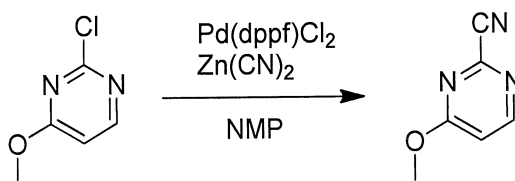
hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ dưới khí H₂ (45 psi). Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác và rửa bánh lọc bằng MeOH (10 ml × 3), và cô dịch lọc dưới chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel (0~10% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra *tert*-butyl ((5-metoxypyrimidin-2-yl)methyl)carbamate.

Điều chế (5-metoxypyrimidin-2-yl)methanamin hydroclorua



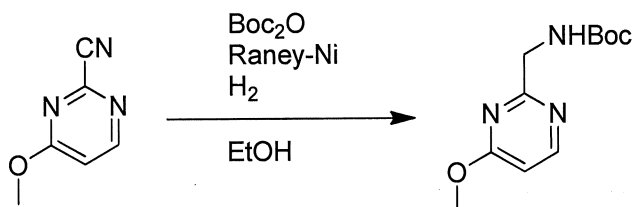
Khuấy hỗn hợp của *tert*-butyl ((5-metoxypyrimidin-2-yl)methyl)carbamate (100 mg, 0,42 mmol) và diclometan (5 ml) và HCl/đioxan (4 M, 2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Bỏ sung nước (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng và cô dung dịch dưới chân không để loại bỏ pha hữu cơ và làm đông khô pha nước để tạo ra sản phẩm thô. Thu được sản phẩm thô (5-metoxypyrimidin-2-yl)methanamin.

Điều chế 4-metoxypyrimidin-2-carbonitril.



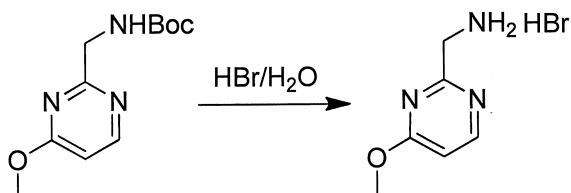
Lấy 2-clo-4-metoxypyrimidin (600 mg, 4,15 mmol) và Zn(CN)₂ (292 mg, 2,49 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (607 mg, 0,83 mmol) vào ống vi sóng trong NMP (3 ml). Gia nhiệt ống đã bịt kín ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat (20 ml). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20 ml x 3) và rửa các lớp hữu cơ bằng nước (20 x 3 ml), nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra 4-metoxypyrimidin-2-carbonitril.

Điều chế *tert*-butyl *N*-[(4-metoxypyrimidin-2-yl)methyl]carbamate.



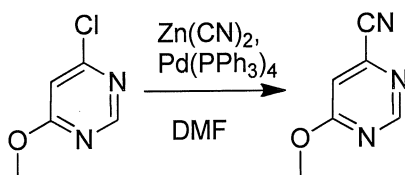
Bổ sung 4-metoxypyrimidin-2-carbonitril (200 mg, 1,48 mmol) và Boc_2O (355 mg, 1,63 mmol, 0,374 ml) vào dung dịch của Raney-Ni (25 mg, 0,296 mmol) trong EtOH (5 ml) dưới N_2 , sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới H_2 (45 psi) trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[(4-metoxypyrimidin-2-yl)metyl]carbamát.

Điều chế (4-metoxypyrimidin-2-yl)methanamin hydrobromua.



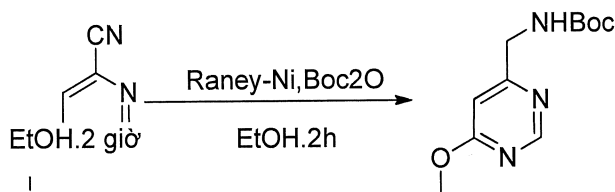
Khuấy dung dịch của *tert*-butyl *N*-[(4-metoxypyrimidin-2-yl)metyl]carbamát (100 mg, 0,418 mmol) trong HBr/nước (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Sản phẩm thô được dùng trong bước tiếp theo mà không cần sự tinh chế thêm.

Điều chế 6-metoxypyrimidin-4-carbonitril.



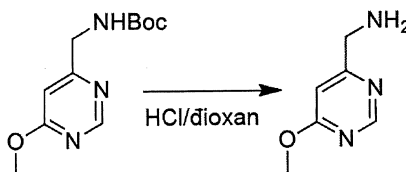
Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 g, 1,38 mmol) và $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (487 mg, 4,15 mmol) vào dung dịch của 4-clo-6-metoxypyrimidin (1 g, 6,92 mmol) trong DMF (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit và rửa bằng điclometan (100 ml). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng điclometan (100 ml x 3) và rửa các lớp hữu cơ bằng nước (100 x 3 ml) và nước muối (50 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra 6-metoxypyrimidin-4-carbonitril.

Điều chế *tert*-butyl *N*-((6-metoxypyrimidin-4-yl)metyl)carbamát.



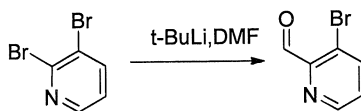
Bổ sung 6-metoxypyrimidin-4-carbonitril (200 mg, 1,48 mmol) và Boc_2O (355 mg, 1,63 mmol, 0,374 ml) vào dung dịch của Raney-Ni (25 mg, 0,296 mmol) trong EtOH (5 ml), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới H_2 (45 psi) trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng EtOH (20 ml $\times$ 2), cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[(6-metoxypyrimidin-4-yl)metyl]carbamát.

Điều chế (6-metoxypyrimidin-4-yl)methanamin.



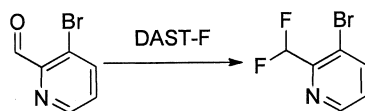
Khuấy dung dịch của *tert*-butyl *N*-[(6-metoxypyrimidin-4-yl)metyl]carbamát (240 mg, 1,00 mmol) trong HCl/đioxan (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế 3-bromopicolinaldehyt



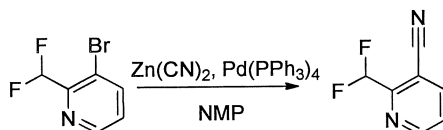
Bổ sung từng giọt vào dung dịch của 2,3-đibromopyridin (5 g, 21,11 mmol) trong toluen (50 ml), *t*-BuLi (1,3 M, 19,50 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung từng giọt DMF (1,9 g, 25,33 mmol) ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ nữa. Làm dừng dung dịch bằng NH_4Cl (trong nước 1 ml) ở nhiệt độ -78°C , và cô hỗn hợp dưới chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=từ 10/1 đến 1/1) để tạo ra 3-bromopicolinaldehyt.

Điều chế 3-bromo-2-(điflometyl)pyridin

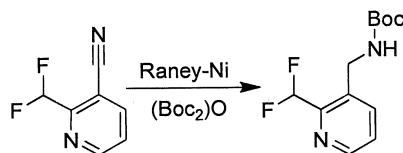


Bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (2,25 g, 13,98 mmol) vào dung dịch của 3-bromopicolinaldehyt (1,3 g, 6,99 mmol) trong điclometan (30 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ dưới N₂. Làm dừng dung dịch bằng NaHCO₃ (trong nước. 15 ml) ở nhiệt độ 0°C. Chiết pha nước bằng điclometan (10 ml × 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (15 ml × 1), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=1/0, 10/1) để tạo ra 3-bromo-2-(điflometyl)pyridin

Điều chế 2-(điflometyl)nicotinonitril



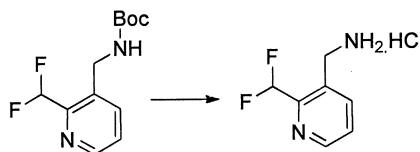
Bổ sung vào hỗn hợp của 3-bromo-2-(điflometyl)pyridin (600 mg, 2,88 mmol) và Zn(CN)₂ (373 mg, 3,17 mmol) trong NMP (10 ml) Pd(PPh₃)₄ (333 mg, 0,29 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào etyl axetat (50 ml). Rửa hỗn hợp bằng nước (20 ml × 3) và nước muối (15 ml × 1), làm khô trên Na₂SO₄ và lọc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=1/0, 2/1) để tạo ra 2-(điflometyl)nicotinonitril.

Điều chế *tert*-butyl ((2-(điflometyl)pyridin-3-yl)metyl)carbamate

Khuấy hỗn hợp của 2-(điflometyl)nicotinonitril (0,4 g, 2,60 mmol), (Boc)₂O (680 mg, 3,11 mmol) và Raney-Ni (22 mg, 0,26 mmol) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 2 giờ dưới H₂ (40 psi). Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc dưới chân

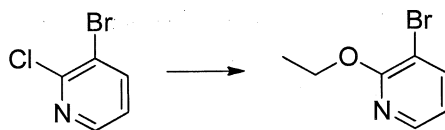
không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=1/0, 3/1) để tạo ra *tert*-butyl ((2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl)carbamát.

Điều chế (2-(diflometyl)pyridin-3-yl)methanamin hydroclorua



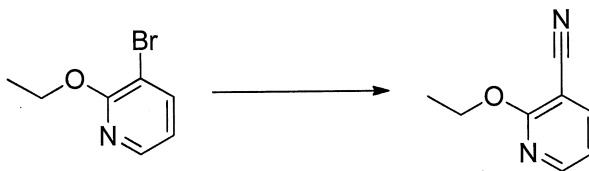
Bổ sung HCl/đioxan (4M, 1 ml) vào dung dịch của *tert*-butyl ((2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl)carbamát (0,6 g, 2,32 mmol) trong điclorometan (5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Cô hỗn hợp dưới chân không để tạo ra (2-(diflometyl)pyridin-3-yl)methanamin hydroclorua.

Điều chế 3-bromo-2-etoxy-pyridin.



Bổ sung *t*-BuOK (233 mg, 2 mmol) vào hỗn hợp của 3-bromo-2-clopyridin (200 mg, 1 mmol) trong EtOH (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên silicagel (0%~40% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra 3-bromo-2-etoxy-pyridin.

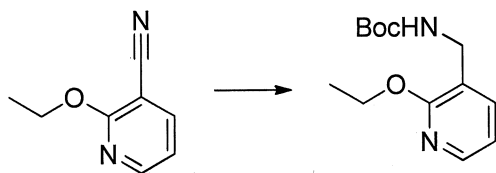
Điều chế 2-etoxy-nicotinonitril.



Bổ sung Zn(CN)₂ (244 mg, 2,1 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (127 mg, 0,17 mmol) vào dung dịch của 3-bromo-2-etoxy-pyridin (350 mg, 1,7 mmol) trong NMP (2 ml). Khử khí hỗn hợp bằng N₂ và gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua xelit. Rửa bánh lọc bằng etyl axetat (30 ml). Rửa dịch lọc bằng nước (20 ml × 2) và nước muối (20

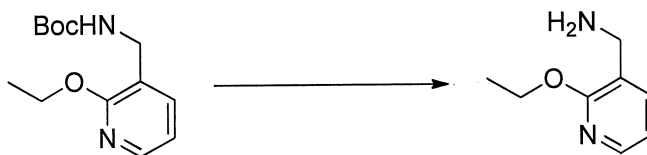
ml), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (0%~20% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo ra 2-etoxy nicotinonitril.

Điều chế *tert*-butyl ((2-etoxy pyridin-3-yl)metyl)carbamát.



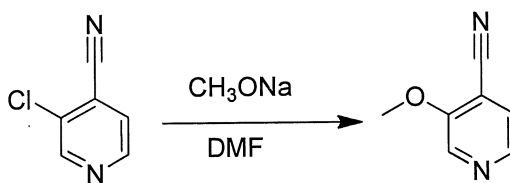
Bổ sung 2-etoxy nicotinonitril (210 mg, 1,4 mmol) và Boc_2O (371 mg, 1,7 mmol) vào dung dịch của Raney-Ni (24 mg, 0,28 mmol) trong EtOH (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới H_2 (45 psi) trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng EtOH (20 ml $\times$ 2), sau đó cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra *tert*-butyl ((2-etoxy pyridin-3-yl)metyl)carbamát.

Điều chế (2-etoxy pyridin-3-yl)methanamin.



Khuấy dung dịch của *tert*-butyl ((2-etoxy pyridin-3-yl)metyl)carbamát (85 mg, 0,34 mmol) trong HCl/dioxan (4 M, 2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra 2-etoxy pyridin-3-yl)methanamin.

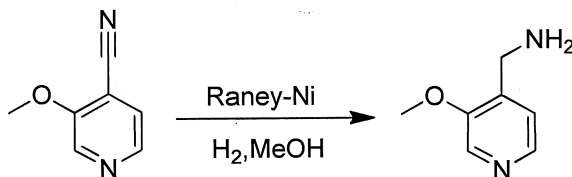
Điều chế 3-metoxypyridin-4-carbonitril



Hòa tan 3-clopyridin-4-carbonitril (250 mg, 1,80 mmol) trong DMF (5 ml) và làm lạnh xuống nhiệt độ bể nước đá. Bổ sung từ từ CH_3ONa (194,95 mg, 3,61 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ dưới khí N_2 . Bổ sung (20 ml) và etyl axetat (20 ml) vào hỗn hợp phản ứng. Chiết pha nước bằng

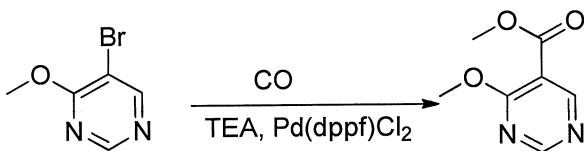
ethyl axetat (20 ml $\times$ 2). Kết hợp các pha hữu cơ và làm khô trên Na_2SO_4 khan (5 g), lọc và cô dưới chân không để tạo ra sản phẩm 3-metoxypyridin-4-carbonitril.

Điều chế (3-metoxy-4-pyridyl)methanamin



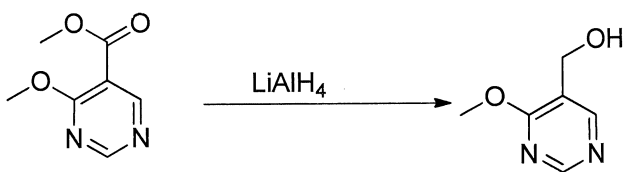
Khuấy hỗn hợp của 3-metoxypyridin-4-carbonitril (200 mg, 1,49 mmol), NH_3 trong nước (314 mg, 2,24 mmol, 25%) và Raney-Ni (30 mg) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ dưới khí H_2 (45 psi). Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác và rửa bánh lọc bằng MeOH (10 ml $\times$ 3). Cô dịch lọc dưới chân không. Hòa tan phần cặn trong HCl 1 M (30 ml) và làm đông khô dung dịch để tạo ra (3-metoxy-4-pyridyl)methanamin hydroclorua (296 mg). Khuấy hỗn hợp của (3-metoxy-4-pyridyl)methanamin hydroclorua (100 mg, 0,57 mmol), Ambersep 900(OH) và nhựa trao đổi sắt (150 mg) trong MeCN (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Giấy chỉ thị phổ quát cho thấy độ pH của dung dịch là 9~10. Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ nhựa và làm khô dịch lọc trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới chân không để tạo ra (3-metoxy-4-pyridyl)methanamin.

Điều chế methyl 4-metoxypyrimidin-5-carboxylat



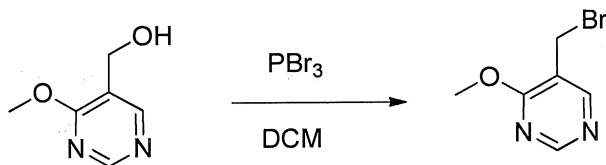
Bổ sung triethylamin (1,07 g, 10,58 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (774 mg, 1,06 mmol) vào dung dịch của 5-bromo-4-metoxypyrimidin (1 g, 5,29 mmol) trong MeOH (20 ml). Khử khí huyền phù và sục bằng CO vài lần. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C dưới CO (50 psi) trong thời gian 16 giờ. Lọc hỗn hợp qua xelit và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ/ethyl axetat) để tạo ra methyl 4-metoxypyrimidin-5-carboxylat.

Điều chế (4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol



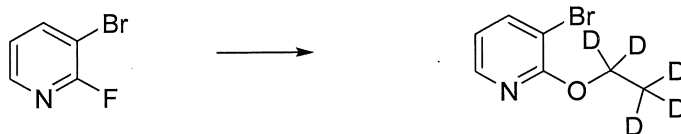
Bổ sung LiAlH_4 (169 mg, 4,46 mmol) vào dung dịch của methyl 4-metoxypyrimidin-5-carboxylat (250 mg, 1,49 mmol) trong THF (5 ml) ở nhiệt độ -40°C . Khuấy hỗn hợp ở -40°C trong thời gian 0,5 giờ. Bổ sung nước (0,5 ml) và NaOH 15% (0,5 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (20 ml $\times$ 2). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (10 ml), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra (4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol.

Điều chế 5-(bromometyl)-4-metoxypyrimidin



Bổ sung PBr_3 (144 mg, 0,53 mmol) vào dung dịch của (4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol (50 mg, 0,36 mmol) trong điclorometan khô (2 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 0,5 giờ. Cô hỗn hợp và bổ sung nước đá (5 g). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (20 ml $\times$ 2). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra 5-(bromometyl)-4-metoxypyrimidin (70 mg, thô).

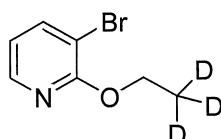
Điều chế 3-bromo-2-(etoxy-d₅)pyridin



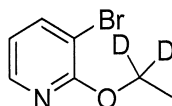
Tạo huyền phù NaH (dịch phân tán 60% trong dầu) (227 mg, 5,68 mmol) trong THF (13 ml) và làm lạnh xuống nhiệt độ bể nước đá. Bổ sung từng giọt dung dịch của etanol-d₆ (296 mg, 5,68 mmol) trong THF (1,2 ml). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ bể nước đá trong 10 phút sau đó loại bỏ bể làm lạnh và tiếp tục khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Làm lạnh lại hỗn hợp thu xuống nhiệt độ bể nước đá và bổ sung từng giọt dung dịch của 3-bromo-2-flopyridin (500 mg, 2,84 mmol) trong THF (1,2 ml). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ bể nước đá loại bỏ việc làm lạnh và tiếp tục

khuấy trong thời gian 45 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng sau đó lắp bộ ngưng tụ hồi lưu và gia nhiệt hỗn hợp đến 65°C trong thời gian 10 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ bề nước đá và làm dừng bằng vài giọt nước. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không. Phần cặn thu được được phân chia giữa etyl axetat (25 ml) và nước muối (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/etyl axetat) để tạo ra 3-bromo-2-(etoxy-d₅)pyridin.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:

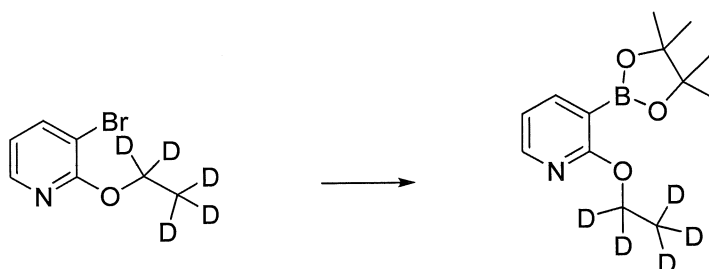


3-bromo-2-(etoxy-2,2,2-d₃)pyridin được điều chế từ 3-bromo-2-flopyridin và ethanol-2,2,2-d₃.



3-bromo-2-(etoxy-1,1-d₂)pyridin được điều chế từ 3-bromo-2-flopyridin và ethanol(1,1-d₂).

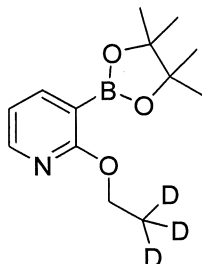
Điều chế 2-(etoxy-d₅)-3-(4,4,5,5,-tetrametyl-1,3,2-diôxaboran-2yl)pyridin



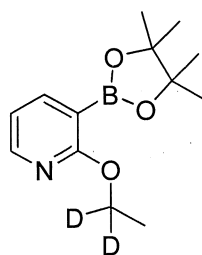
Khử khí huyền phù của 3-bromo-2-(etoxy-d₅)pyridin (152 mg, 0,73 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-diôxaborolan) (242 mg, 0,95 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (120 mg, 0,15 mmol) và KOAc (216 mg, 2,20 mmol) trong 1,4-diôxan (2,5 ml) bằng cách tạo bọt khí N₂ qua huyền phù trong xấp xỉ 3 phút sau đó gia nhiệt nó lên 110°C trong thời gian 4,5 giờ. Pha loãng huyền phù thu được bằng etyl axetat (10 ml) và lọc qua miếng Xelit ngắn mà được súc rửa bằng etyl axetat (2 × 10 ml). Loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không. Hấp thụ phần cặn thu được vào etyl axetat (50 ml) và rửa bằng nước muối (30 ml). Làm khô lớp hữu cơ (Na₂SO₄), lọc và

cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải từ heptan đến etyl axetat) tạo ra 2-(etoxy-d₅)-3-(4,4,5,5,-tetrametyl-1,3,2-đioxaboran-2yl)pyridin.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:

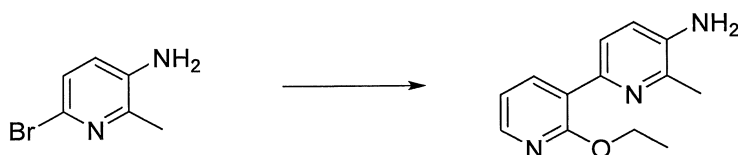


2-(etoxy-2,2,2-d₃)-3-(4,4,5,5,-tetrametyl-1,3,2-đioxaboran-2yl)pyridin được điều chế từ 3-bromo-2-(etoxy-2,2,2-d₃)pyridin.



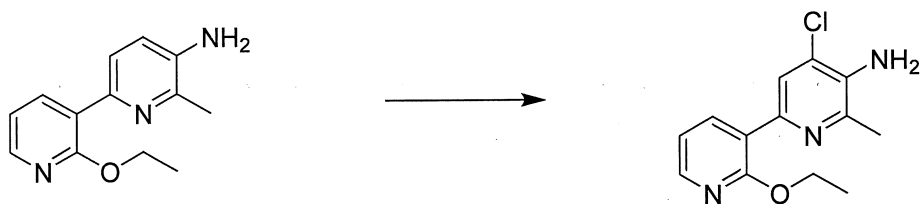
2-(etoxy-1,1-d₂)-3-(4,4,5,5,-tetrametyl-1,3,2-đioxaboran-2yl)pyridin được điều chế từ 3-bromo-2-(etoxy-1,1-d₂)pyridin.

Điều chế 2'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-5-amin

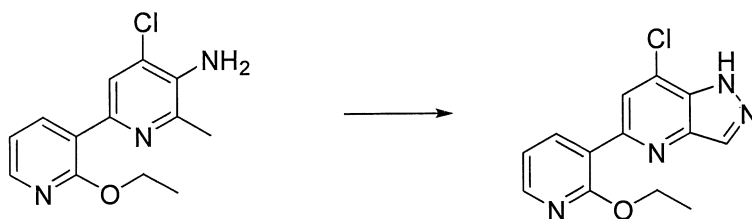


Tạo bọt khí N₂ qua hỗn hợp của 6-bromo-2-metylpyridin-3-amin (2,5 g, 13,4 mmol), 2-etoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin (5,0 g, 20,1 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,18 g, 2,67 mmol) và kali cacbonat (3,69 g, 26,7 mmol) trong 1,4-đioxan (126 ml) và nước (12 ml) trong thời gian 10 phút. Lắp bộ ngưng tụ hồi lưu và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 2,5 giờ dưới khí trơ sau đó loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không. Hấp thụ phần cặn thu được vào etyl axetat (150 ml) và lọc qua miếng Xelit ngắn mà được súc rửa bằng etyl axetat (2 x 50 ml). Cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng heptan vào heptan/điclometan (1:1) đến heptan/điclometan/etyl axetat (1:1:1,5)) tạo ra 2'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-5-amin.

Điều chế 4-clo-2'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-5-amin

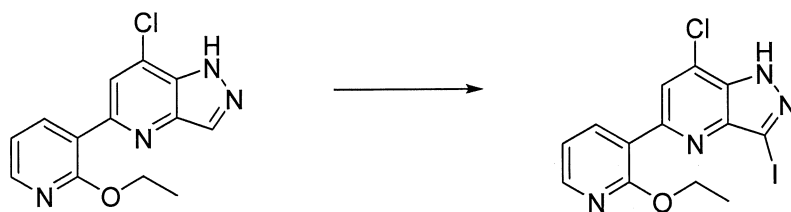


Khuấy dung dịch của 2'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-5-amin (7,40 g, 22,6 mmol) và *N*-clo succinimit (3,77 g, 28,2 mmol) trong NMP (104 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút dưới khí trơ. Lắp bộ ngưng tụ hồi lưu và gia nhiệt dung dịch đến 80°C trong thời gian 3,5 giờ sau đó để nó đạt đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa etyl axetat (300 ml) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (3 × 200 ml). Chiết các lớp nước kết hợp bằng etyl axetat (50 ml). Rửa thêm các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 × 100 ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/etyl axetat) để tạo ra 4-clo-2'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-5-amin.

Điều chế 7-clo-5-(2-etoxy-6-metyl-3-pyridinyl)-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

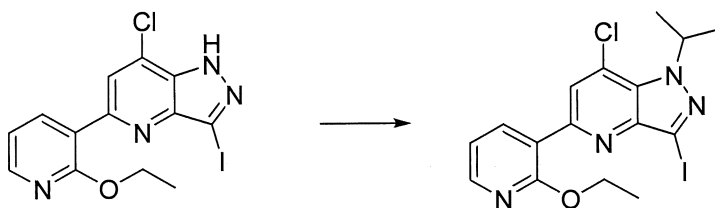
Khuấy huyền phù của 4-clo-2'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-5-amin (4,01 g, 12,2 mmol) và kali axetat (2,98 g, 30,4 mmol) trong toluen (84 ml) và axit axetic (28 ml) ở nhiệt độ bể nước đá trong thời gian 5 phút dưới khí trơ. Bổ sung từng giọt isopentyl nitrit (2,71 g, 23,11 mmol) trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ bể nước đá trong 10 phút lắp bộ ngưng tụ hồi lưu và gia nhiệt hỗn hợp lên 35°C trong thời gian 2,5 giờ. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không. Tạo huyền phù phần cặn thu được trong etyl axetat (350ml) và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (2 × 250 ml), nước muối (200 ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/etyl axetat) để tạo ra 7-clo-5-(2-etoxy-6-metyl-3-pyridinyl)-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

Điều chế 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-3-iodo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



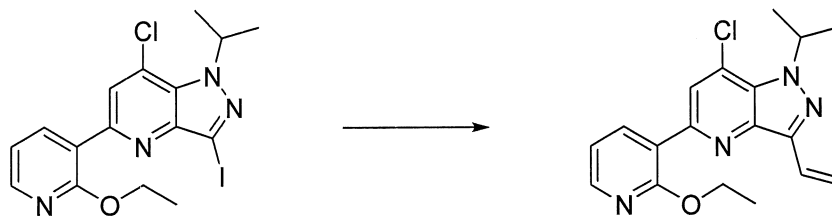
Khuấy dung dịch của 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (1,0 g, 3,64 mmol) và *N*-iodo succinimit (1,11 g, 4,91 mmol) trong DMF (50,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút dưới khí trơ sau đó lắp bộ ngưng tụ hồi lưu và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 11 giờ. Pha loãng dung dịch bằng etyl axetat (350 ml) và rửa bằng Na₂S₂O₃ 10% trong nước (100 ml), NaHCO₃ ½ bão hòa trong nước (2 × 150 ml) và nước muối (50 ml). Làm khô lớp hữu cơ (Na₂SO₄) và cô để thu được 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-3-iodo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin mà được dùng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-3-iodo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



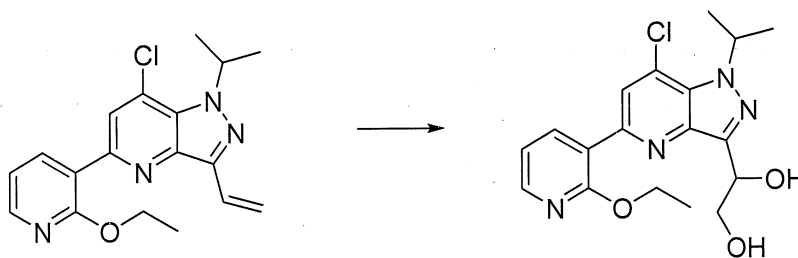
Bổ sung từng giọt dung dịch của diisopropyl azodicarboxylat (1,59 g, 7,86 mmol) trong THF (3,0 ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá của 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-3-iodo-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (1,0 g, 2,25 mmol), isopropanol (0,60 ml, 7,86 mmol) và triphenylphosphin (2,06 g, 7,86 mmol) trong THF (25 ml) dưới khí trơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ bể nước đá trong thời gian 0,5 giờ, để dung dịch đạt đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 4,5 giờ. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không và hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat (150 ml) và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (150 ml), nước muối (100 ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (gradient rửa giải từ heptan đến etyl axetat) tạo ra 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-3-iodo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

Điều chế 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



Tạo bọt khí N₂ qua huyền phù của 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-3-iodo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (10 mg, 0,023 mmol), tributyl(vinyl)stannan (9,9 μ l, 0,034 mmol), bis(triphenylphosphin) paladil(II) điclorua (4 mg, 5,7 μ mol) trong 1,4-đioxan (0,30 ml) trong 2 phút. Khuấy hỗn hợp ở 105°C trong thời gian 6,5 giờ sau đó bổ sung thêm lượng bổ sung của tributyl(vinyl)stannan (5,0 μ l, 0,017 mmol), bis(triphenylphosphin) paladil(II) điclorua (1,6 mg, 2,3 μ mol) và 1,4-đioxan (0,15 ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách tạo bọt khí N₂ trong 2 phút và tái gia nhiệt lên 105°C trong thời gian 5 giờ. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không. Hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat (20 ml), rửa bằng nước muối (10 ml) và làm khô (Na₂SO₄). Cô dưới chân không tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (gradient rửa giải từ heptan đến etyl axetat) để thu được 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

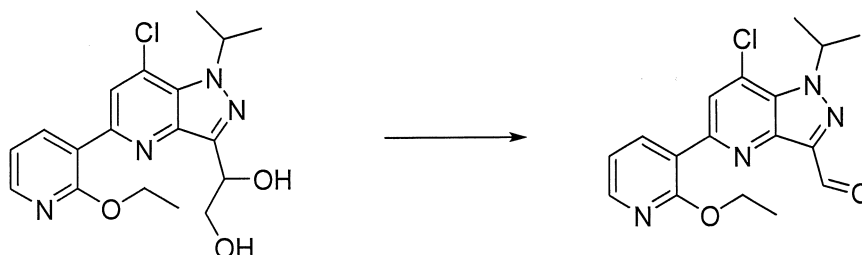
Điều chế 1-(7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-yl)etan-1,2-điol



Khuấy hỗn hợp của 7-clo-5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (10 mg, 0,03 mmol), osimi tetraoxit (dưới dạng 2,5 % theo khối lượng trong 2-metyl-2-propanol) (37 μ l, 2,9 μ mol), *N*-metylmorpholin (dưới dạng dung dịch trong nước 50%) (14 mg, 0,06 mmol) trong THF (0,29 ml) và nước (0,10 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ. Làm dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng Na₂S₂O₃ 10% trong nước (0,2 ml) và khuấy hỗn hợp thu được trong

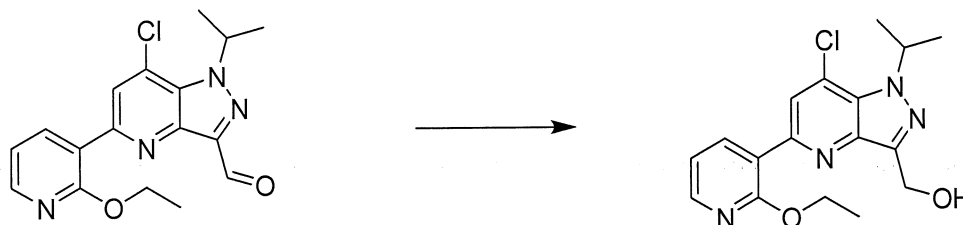
thời gian 5 phút, pha loãng bằng nước muối (0,3 ml) và chiết bằng etyl axetat (2×5 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô để thu được thô 1-(7-clo-5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-yl)etan-1,2-diol mà được dùng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế 7-clo-5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-carbaldehyt



Khuấy hỗn hợp của 1-(7-clo-5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-yl)etan-1,2-diol (9,0 mg, 0,024 mmol) và natri periodat (7,7 mg, 0,04 mmol) trong THF (0,25 ml) và nước (55 μ l) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút sau đó bổ sung natri periodat (10,0 mg, 0,05 mmol) và 3 giọt nước. Sau khi khuấy trong 15 phút nữa, pha loãng huyền phù thu được bằng etyl axetat (5 ml) và khuấy trong 3 phút. Lọc hỗn hợp qua miếng Xelit ngắn mà được súc rửa bằng etyl axetat (2×5 ml). Rửa dịch lọc kết hợp bằng nước muối (5 ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được 7-clo-5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-carbaldehyt mà được dùng mà không cần tinh chế thêm.

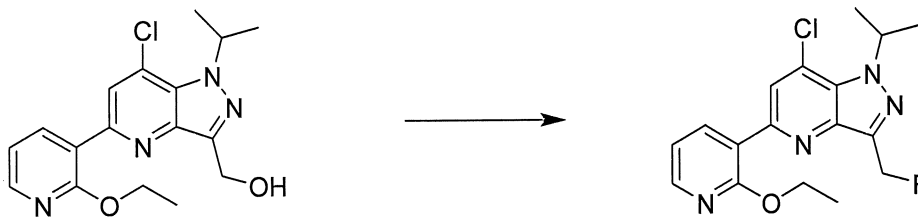
Điều chế (7-clo-5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-yl)metanol



Bổ sung NaBH_4 (2,0 mg, 0,05 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá của 7-clo-5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-carbaldehyt (4,0 mg, 0,01 mmol) trong metanol (0,1 ml) dưới khí trơ. Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ bể nước đá để cho dung dịch thu được đạt đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh lại xuống nhiệt độ bể

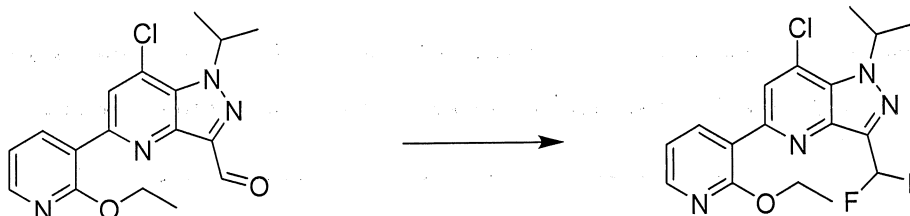
nước đá và làm dừng bằng vài giọt nước. Loại bỏ hầu hết dung môi dưới chân không. Phần cặn thu được được phân chia giữa etyl axetat (15 ml) và nước muối (10 ml). Lớp nước được chiết trở lại bằng etyl axetat (5 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/etyl axetat) để tạo ra (7-clo-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-yl)metanol.

Điều chế 7-clo-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



Bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (5 μl , 0,04 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá của (7-clo-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-yl)metanol (4,0 mg, 0,01 mmol) trong CHCl_3 (0,2 ml). Đậy nắp lọ phản ứng và khuấy dung dịch ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 phút sau đó loại bỏ bể làm lạnh và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Pha loãng dung dịch bằng etyl axetat (25 ml) và rửa bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước (2×15 ml), nước muối (10 ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/etyl axetat) để tạo ra 7-clo-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

Điều chế 7-clo-3-(điflometyl)-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

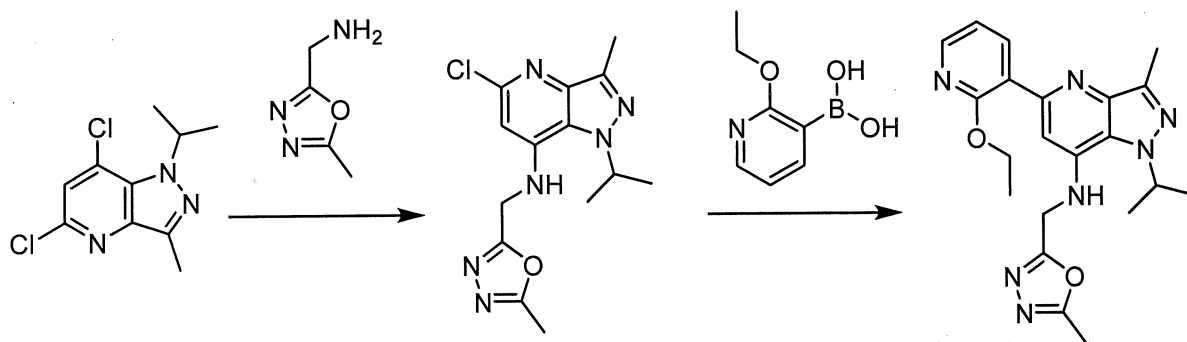


Khuấy dung dịch của 7-clo-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-carbaldehyt (5,0 mg, 0,01 mmol) và diethylamino lưu huỳnh triflorua (10 μl , 0,08 mmol) trong điclorometan (0,15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4,5 giờ dưới khí trơ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (20 ml) và rửa bằng

NaHCO₃ bão hòa trong nước (10 ml) và nước muối (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/etyl axetat) để tạo ra 7-clo-3-(điflometyl)-5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ

Ví dụ 1: 5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Bổ sung CsF (187 mg, 1,23 mmol, 45 μ l) và (5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanamin hydroclorua (74 mg, 0,49 mmol) vào dung dịch của 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (100 mg, 0,41 mmol) trong NMP (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước (30 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (30 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 5-clo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (50 mg).

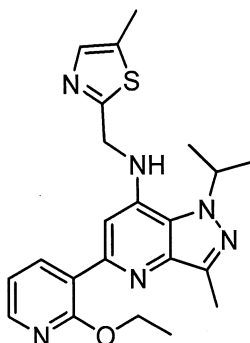
Bổ sung vào dung dịch của 5-clo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (50 mg, 70 μ mol) và axit (2-etoxy pyridin-3-yl)boronic (21 mg, 0,13 mmol) trong đioxan (2 ml) và H₂O (0,7 ml) Cs₂CO₃ (57 mg, 175 μ mol) và Pd(1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)Cl₂ (10 mg, 14 μ mol). Sục hỗn hợp bằng nitơ trong 3 phút sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút dưới sự chiếu xạ vi sóng. Bổ sung nước (30 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (30 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng TLC điều chế với điclometan: metanol = 20:1 hai lần, và sau đó tinh chế thêm sản phẩm thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 5-

(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-*1H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (6,1 mg).

^1H NMR (cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,27 (brs, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408,2 (MH^+); $t_R = 2,08$ phút (Phương pháp B).

Các ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự:

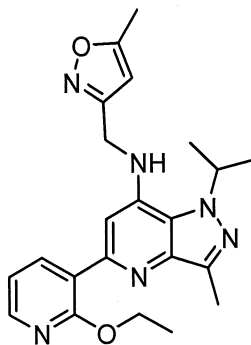
Ví dụ 2: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (5-metylthiazol-2-yl)methanamin dihydroclorua và 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-*1H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (DMSO-*d*₆, 500 Mhz) δ 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 5,23 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH^+); $t_R = 0,61$ phút (Phương pháp D).

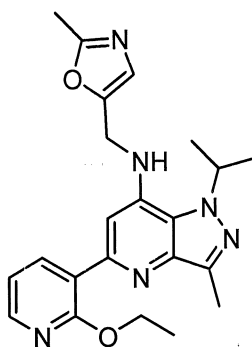
Ví dụ 3: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (5-metylisoxazol-3-yl)methanamin và 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 500 Mhz) δ 8,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,29 – 8,17 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,19 (brs, 1H), 4,90 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,1, 6H), 1,43 (q, *J* = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,3 (MH⁺); t_R = 0,54 phút (Phương pháp E).

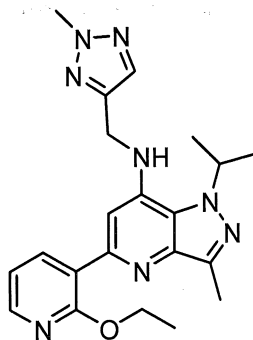
Ví dụ 4: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (2-metyloxazol-5-yl)methanamin và 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 Mhz) δ 8,21 – 8,15 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,3, 4,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,16 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH⁺); t_R = 0,53 phút (Phương pháp D).

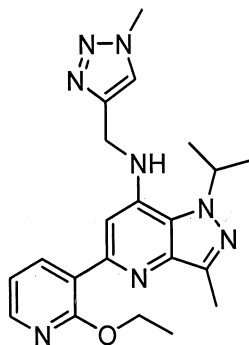
Ví dụ 5: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (2-metyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanamin và 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,21 – 8,15 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,19 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H), 1,28 – 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH^+); $t_R = 0,55$ phút (Phương pháp D).

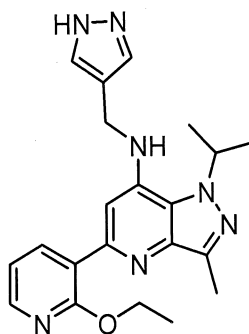
Ví dụ 6: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanamin và 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,18 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,3 (MH^+); $t_R = 0,45$ phút (Phương pháp E).

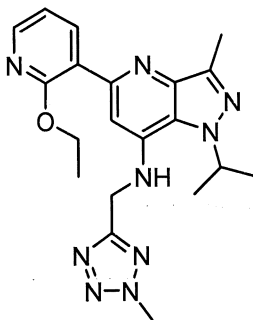
Ví dụ 7: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-4-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin hydroclorua và 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,27 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 4,76 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (brds, 1H), 4,46 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH⁺); t_R = 0,50 phút (Phương pháp D).

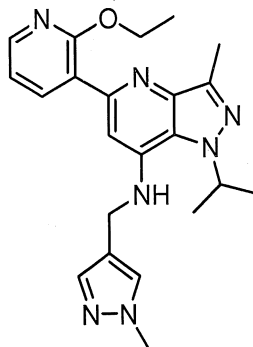
Ví dụ 8: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,27 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 408,1 (MH⁺); t_R = 1,96 phút (Phương pháp C).

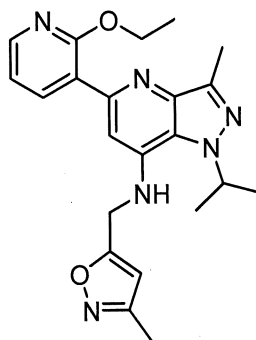
Ví dụ 9: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 Mhz): δ 8,18-8,16 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,15 (d, $J=6,4$ Hz, 6H), 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH⁺); t_R = 2,50 phút (Phương pháp B).

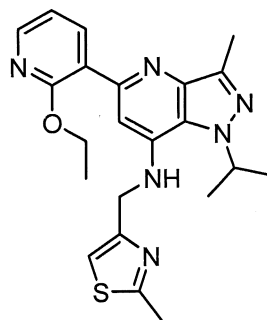
Ví dụ 10: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (3-metylisoxazol-5-yl)methanamin và 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,87 (brs, 2H), 4,66-4,65 (m, 2H), 4,45 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,63 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,36 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH⁺); t_R = 2,05 phút (Phương pháp C).

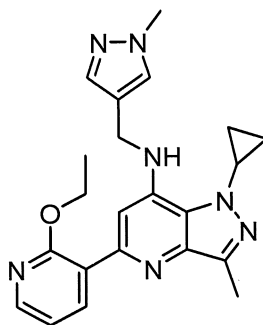
Ví dụ 11: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (2-metylthiazol-4-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,26 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH^+); $t_R = 1,90$ phút (Phương pháp A).

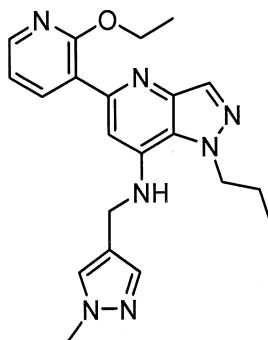
Ví dụ 12: 1-xyclopropyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-xyclopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26 – 8,23 (m, 1H), 8,19 – 8,17 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 – 7,01 (m, 1H), 5,64 (brs, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 2H), 4,39 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72 – 3,70 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,46 – 1,38 (m, 5H), 1,16 – 1,11 (m, 2H). LC-MS (m/z) 404,1 (MH^+); $t_R = 1,88$ phút (Phương pháp C).

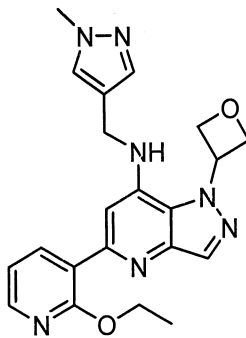
Ví dụ 13: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-propyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin dihydroclorua và 5,7-đibromo-1-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,16 - 8,11 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 - 6,94 (m, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 7H), 3,86 (s, 3H), 1,85 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,2 (MH^+); $t_R = 1,87$ phút (Phương pháp C).

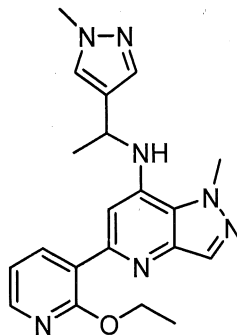
Ví dụ 14: 5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và 7-bromo-5-clo-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (Metanol-*d*₄, 600 Mhz) δ 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 7,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,24-6,17 (m, 1H), 5,24-5,18 (m, 2H), 5,15 - 5,08 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,2 (MH^+); $t_R = 0,41$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 15: 5-(2-etoxy pyridin-3-yl)-1-metyl-*N*-(1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (triệt quang)

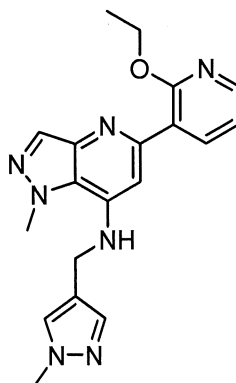


Được điều chế từ 1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethan-1-amin và 7-bromo-5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 500 Mhz) δ 8,24 - 8,17 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,73 (d, J

= 5,9 Hz, 1H), 4,54 – 4,37 (m, 2H), 4,35 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 7,0$ Hz 3H), 1,36 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378,2 (MH^+); $t_R = 0,44$ phút (Phương pháp D).

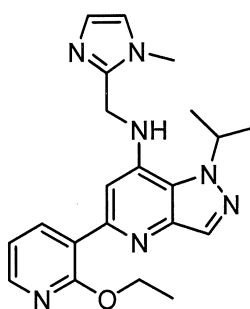
Ví dụ 16: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

1H NMR (Metanol- d_4 , 400 Mhz) δ 8,15 - 8,14 (m, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,038 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,40-4,34 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 364,1 (MH^+); $t_R = 1,71$ phút (Phương pháp C).

Ví dụ 17: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

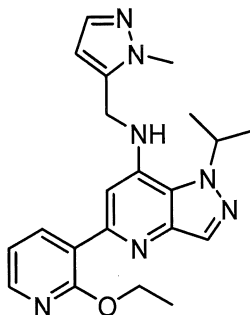


Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,19 (dd, $J = 4,9$, 2,0 Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 5,25 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,4$

Hz, 6H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,1 (MH^+); $t_R = 0,35$ phút (Phương pháp D).

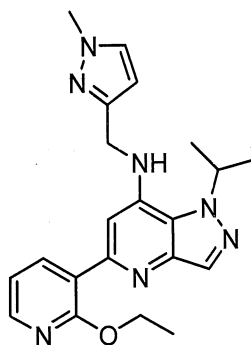
Ví dụ 18: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methanamin dihydroclorua và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,20 – 8,12 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,29 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,36 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,1 (MH^+); $t_R = 0,49$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 19: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

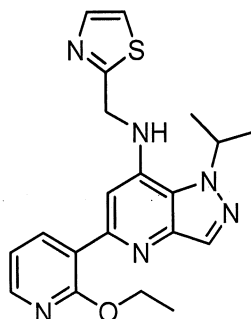


Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,19 – 8,13 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,27 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,36 (q, $J =$

7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,1 (MH^+); $t_R = 0,54$ phút (Phương pháp D).

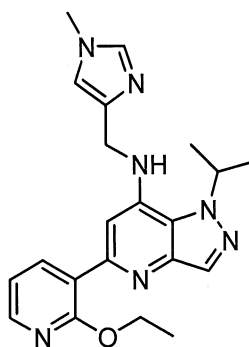
Ví dụ 20: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(thiazol-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ thiazol-2-ylmethanamin hydroclorua và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz). δ 8,18 – 8,13 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,9, 5,4$ Hz, 1H), 5,32 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 395 (MH^+); $t_R = 0,54$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 21: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

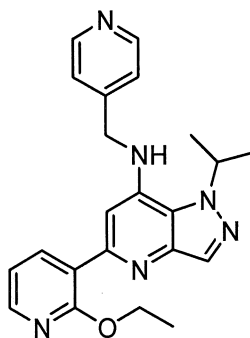


Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,19 – 8,13 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,76 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,25 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,35 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,57 (s,

3H), 1,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,1 (MH^+); $t_R = 0,39$ phút (Phương pháp D).

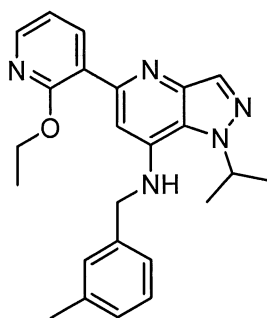
Ví dụ 22: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(4-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ pyridin-4-ylmethanamin và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (Metanol- d_4 , 600 Mhz) δ 8,52 – 8,48 (m, 2H), 8,11 (dd, $J = 5,0$, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 7,4$, 2,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 7,4$, 4,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,28 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 389,1 (MH^+); $t_R = 0,38$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 23: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(*m*-tolylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

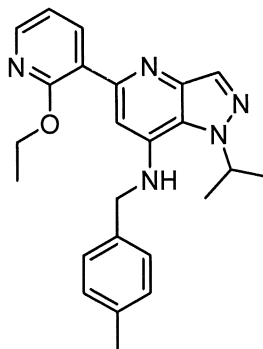


Được điều chế từ *m*-tolylmethanamin hydroclorua và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (Cloroform- d , 400 Mhz) δ 8,22 – 8,17 (m, 3H), 7,33 – 7,19 (m, 5H), 7,03 – 7,00 (m, 1H), 4,89 – 4,86 (m, 2H), 4,53 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,42 (q, $J = 7,2$ Hz,

2H), 2,39 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 402,1 (MH^+); $t_R = 2,57$ phút (Phương pháp F).

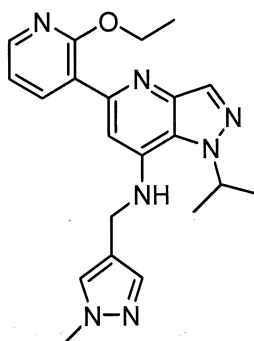
Ví dụ 24: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(*p*-tolylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ *p*-tolylmethanamin và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,23– 8,17 (m, 3H), 7,34– 7,32 (m, 2H), 7,24– 7,22 (m, 3H), 7,03– 7,00 (m, 1H), 4,89 – 4,74 (m, 2H), 4,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,42 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,35 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 402,1 (MH^+); $t_R = 2,17$ phút (Phương pháp A).

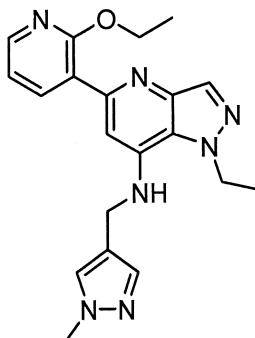
Ví dụ 25: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin dihydroclorua và 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,22-8,16 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,2 (MH^+); $t_R = 1,86$ phút (Phương pháp C).

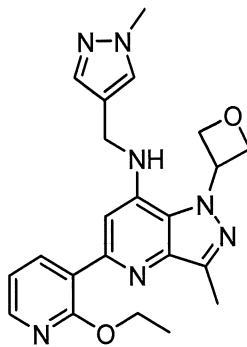
Ví dụ 26: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-etyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-etyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,22 - 8,11 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 7H), 3,92 (s, 3H), 1,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378,2 (MH^+); $t_R = 1,79$ phút (Phương pháp G).

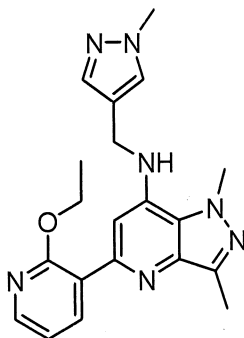
Ví dụ 27: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và 5,7-đibromo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,30-8,28 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,55 (brs, 1H), 5,18-5,11 (m, 4H), 4,51-4,45 (m, 2H), 4,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH^+); $t_R = 1,99$ phút (Phương pháp B).

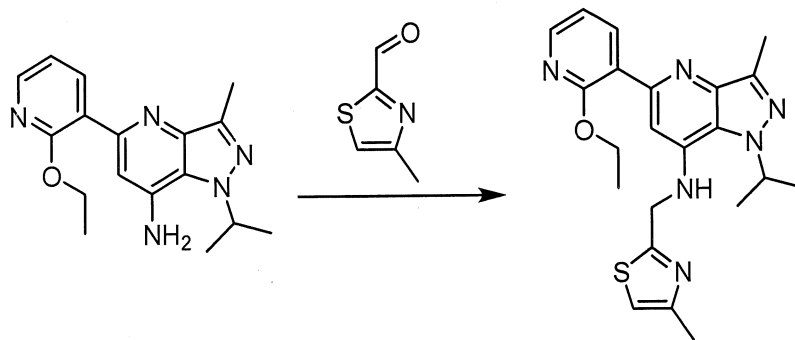
Ví dụ 28: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1,3-đimetyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và 5,7-điclo-1,3-đimetyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,63 (brs, 1H), 4,47 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,38 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378,2 (MH^+); $t_R = 1,93$ phút (Phương pháp B).

Ví dụ 29: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



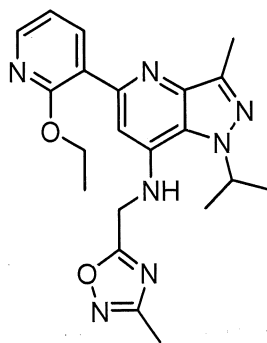
Bổ sung vào dung dịch của 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (50 mg, 0,16 mmol) trong THF (3 ml) $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (91 mg, 0,32 mmol, 95 μl) và 4-metylthiazol-2-carbaldehyt (41 mg, 0,32 mmol, 35 μl). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C , sau đó bổ sung NaBH_4 (30 mg, 0,80 mmol) vào hỗn hợp từ từ và khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Bổ sung nước (2 ml) để làm dừng phản ứng, lọc hỗn hợp thu được và rửa phần cặn bằng etyl axetat (20 ml $\times$ 2). Rửa dịch lọc kết hợp bằng nước muối (10 ml), làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Tinh chế phần cặn

bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ:ethyl axetat = từ 2:1 đến 1:1) sau đó là tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (14 mg).

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,26-8,24 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,47-4,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423,0 (MH^+); $t_R = 1,92$ phút (Phương pháp C).

Các ví dụ sau đây được điều chế theo cách tương tự:

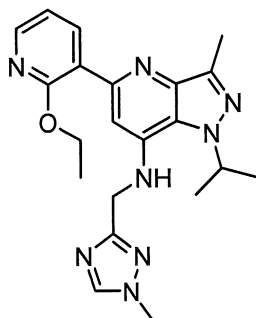
Ví dụ 30: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,27 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,95 (brs, 1H), 4,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408,2 (MH^+); $t_R = 2,31$ phút (Phương pháp B).

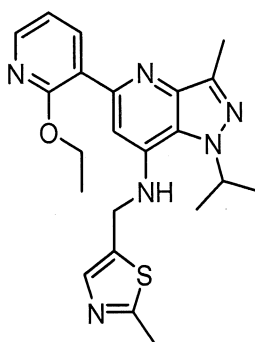
Ví dụ 31: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,27 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,50 (brs, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH^+); $t_R = 1,87$ phút (Phương pháp C).

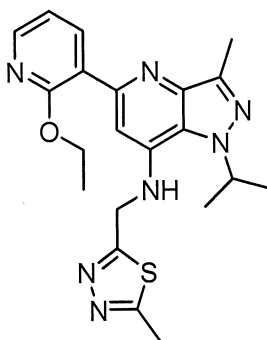
Ví dụ 32: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 2-metylthiazol-5-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,17-8,25 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH^+); $t_R = 1,80$ phút (Phương pháp A).

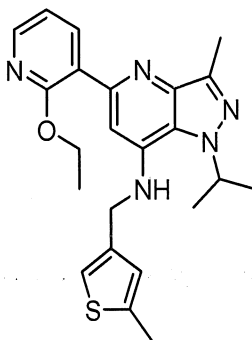
Ví dụ 33: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-thiađiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,32-8,29 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,51 (brs, 1H), 4,97 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,57-4,48 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 424 (MH^+); $t_{\text{R}} = 2,14$ phút (Phương pháp B).

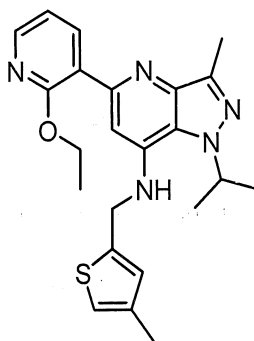
Ví dụ 34: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-3-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 5-metylthiophen-3-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,66 (brs, 1H), 4,48-4,43 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422 (MH^+); $t_{\text{R}} = 2,21$ phút (Phương pháp H).

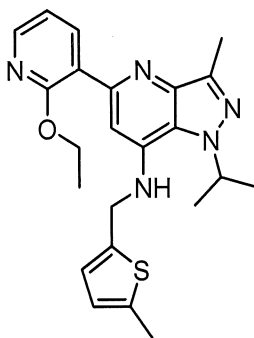
Ví dụ 35: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 4-metylthiophen-2-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,27 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,72 (brs, 1H), 4,66-4,65 (m, 2H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH^+); $t_R = 1,78$ phút (Phương pháp I).

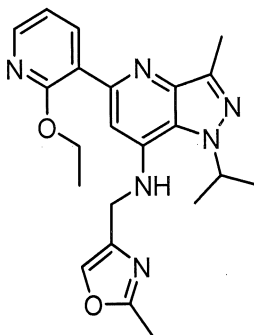
Ví dụ 36: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 5-metylthiophen-2-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,28-8,25 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,67-6,66 (s, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,72 (brs, 1H), 4,63-4,62 (m, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422 (MH^+); $t_R = 1,78$ phút (Phương pháp I).

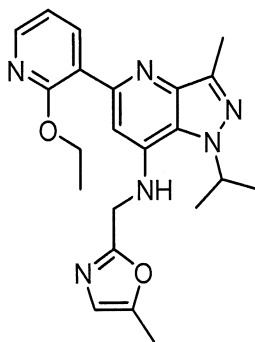
Ví dụ 37: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 2-metyloxazol-4-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,26-8,24 (m, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,01 (brs, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 2H), 4,39 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH^+); $t_R = 2,03$ phút (Phương pháp C).

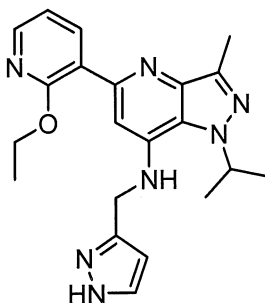
Ví dụ 38: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyloxazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 5-metyloxazol-2-carbalđehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,41 (brs, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH^+); $t_R = 2,06$ phút (Phương pháp C).

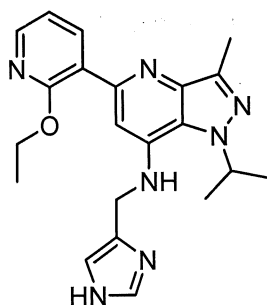
Ví dụ 39: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)metylpyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 1*H*-pyrazol-3-carbalđehyt và 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,25-8,23 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,31 (brs, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,50 -4,45 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,1 (MH^+); $t_{\text{R}} = 1,92$ phút (Phương pháp C).

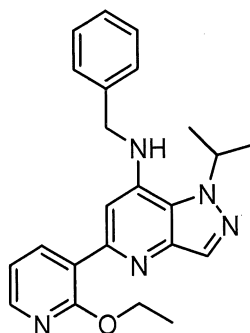
Ví dụ 40: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ylmetyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 1*H*-imidazol-4-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,24-8,22 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 5,27 (brs, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,1 (MH^+); $t_{\text{R}} = 1,52$ phút (Phương pháp C).

Ví dụ 41: *N*-benzyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

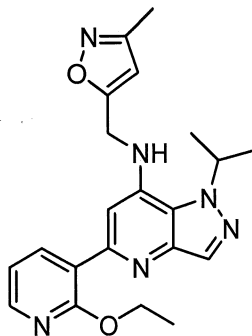


Được điều chế từ benzaldehyt và 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (DMSO-*d*₆, 600 Mhz) δ 8,16 – 8,07 (m, 3H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 7,0$ Hz, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 2H), 6,96

(s, 1H), 5,34 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,23 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,56 – 1,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 388 (MH^+); $t_R = 0,66$ phút (Phương pháp D).

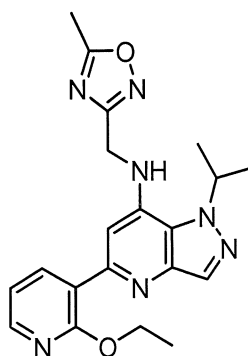
Ví dụ 42: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 3-metylisoxazol-5-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,25 – 8,17 (m, 3H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,31 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 393,1 (MH^+); $t_R = 0,55$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 43: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

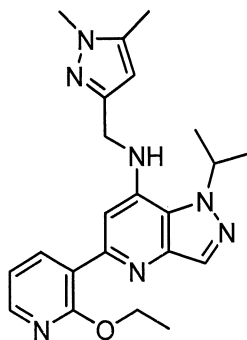


Được điều chế từ 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,20 – 8,10 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,26 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J =$

5,8 Hz, 2H), 4,36 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394 (MH^+); $t_R = 0,54$ phút (Phương pháp D).

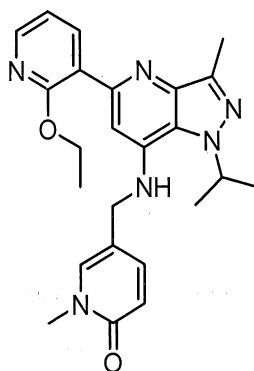
Ví dụ 44: *N*-[(1,5-đimethylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 1,5-đimetyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

1H NMR (Metanol- d_4 , 600 Mhz) δ 8,17 (dd, $J = 5,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,22 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 4,39 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); $t_R = 0,60$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 45: 3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on

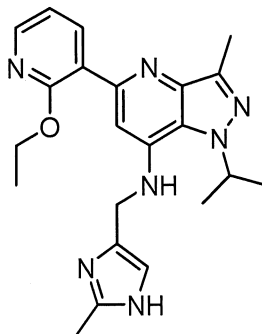


Được điều chế từ 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt và 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

1H NMR (Cloroform- d , 400 Mhz) 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 9,6$

Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,47-4,42 (m, 2H), 4,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 1,86$ min (Phương pháp C).

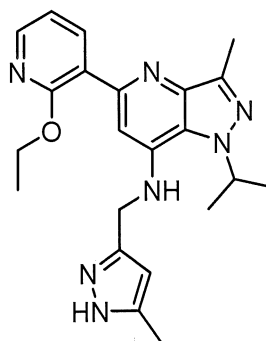
Ví dụ 46: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((2-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế từ 2-metyl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyt và 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) 8,25-8,23 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,19 (brs, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); $t_R = 1,60$ min (Phương pháp C).

Ví dụ 47: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

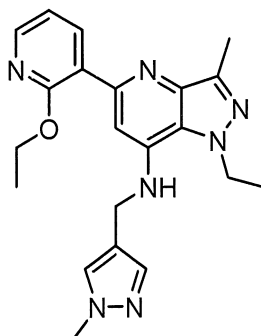


Được điều chế từ 5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt và 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,29 (brs, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,51-4,46

(m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); $t_R = 1,90$ min (Phương pháp B).

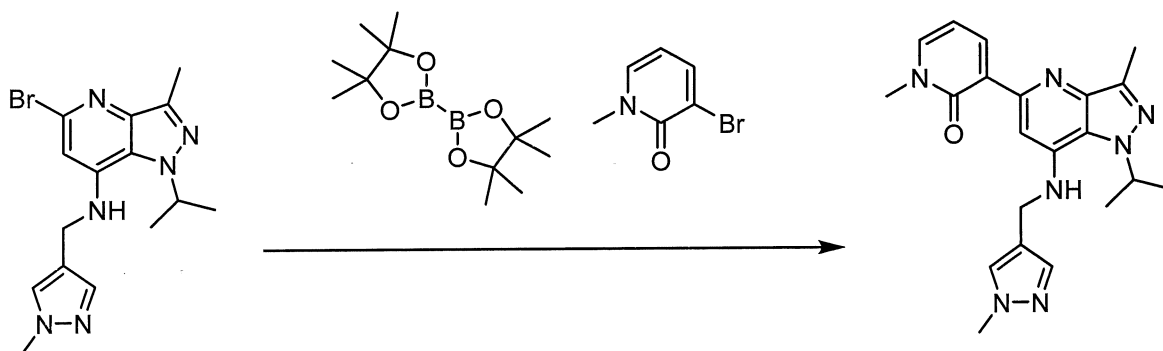
Ví dụ 48: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-etyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và 5,7-đibromo-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,53 (brs, 1H), 4,50-4,45 (m, 4H), 4,40 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS: LC-MS (m/z) 392,1 (MH^+); $t_R = 1,72$ min (Phương pháp F).

Ví dụ 49: 3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on

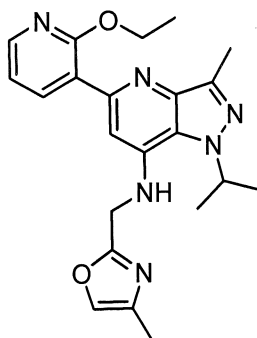


Khử khí hỗn hợp của 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (60 mg, 0,17 mmol), 3-bromo-1-metylpyridin-2(1*H*)-on (62 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) điclơua (24 mg, 33 mmol), CS_2CO_3 (108 mg, 0,33 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (84 mg,

0,33 mmol) trong đioxan (3 ml) và sục bằng N₂ 3 lần, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Sau đó bổ sung nước (30 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (30 ml × 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,45-8,42 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH⁺); t_R = 1,76 min (Phương pháp B).

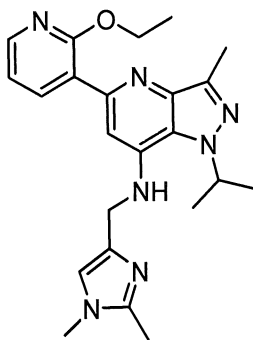
Ví dụ 50: 5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((4-metyloxazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 4-metyloxazol-2-carbaldehyt.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 Mhz) δ 8,37 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,64 (bds, 1H), 5,29 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,4 (MH⁺); t_R = 0,52 phút (Phương pháp E).

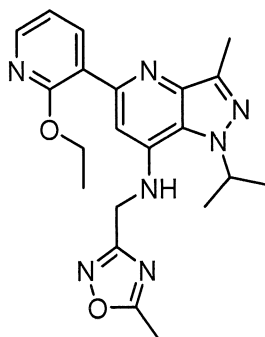
Ví dụ 51: *N*-((1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-5-(2-etoxypridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1,2-đimetylimidazol-4-carbaldehyt.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,66 (bds, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,36 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,4 (MH^+); $t_R = 0,33$ phút (Phương pháp E).

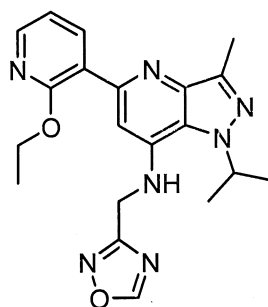
Ví dụ 52: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform- d , 400 Mhz) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,23 (brs, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,52-4,47 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408,4 (MH^+); $t_R = 0,49$ phút (Phương pháp E).

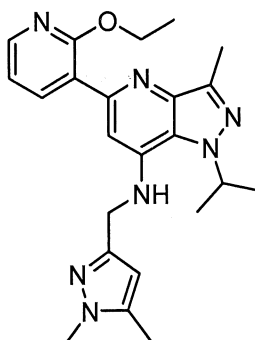
Ví dụ 53: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,78 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,25 (brs, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,52-4,47 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394,4 (MH^+); t_R = 0,47 phút (Phương pháp E).

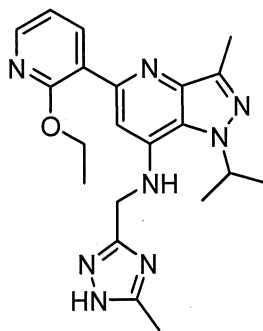
Ví dụ 54: *N*-[(1,5-đimetylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1,5-đimetylpyrazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,26 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,29 (brs, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,4 (MH^+); t_R = 0,53 phút (Phương pháp E).

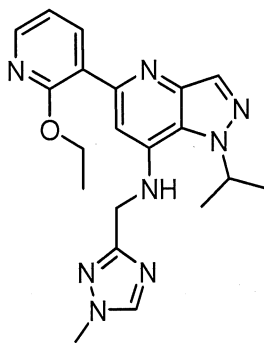
Ví dụ 55: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,23 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 5,2, 7,6$ Hz, 1H), 5,70 (brs, 1H), 5,00 (brs, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) . LC-MS (m/z) 407,1 (MH^+); $t_R = 1,86$ phút (Phương pháp C).

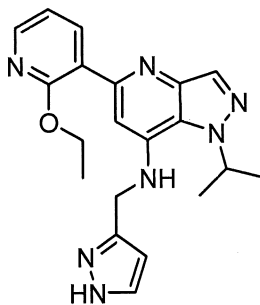
Ví dụ 56: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-metyl-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,24-8,17 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,61 (brs, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) . LC-MS (m/z) 393,4 (MH^+); $t_R = 0,41$ phút (Phương pháp E).

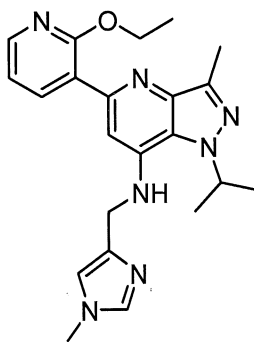
Ví dụ 57: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,23 - 8,17 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,46 (brs, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 378,3 (MH⁺); t_R = 0,43 phút (Phương pháp E).

Ví dụ 58: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat

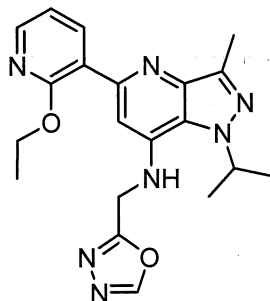


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và (1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanamin.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 Mhz) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (bds, 1H), 8,39 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,29 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,36 (t, *J* = 7,0 Hz,

2H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,4 (MH^+); $t_R = 0,34$ phút (Phương pháp E).

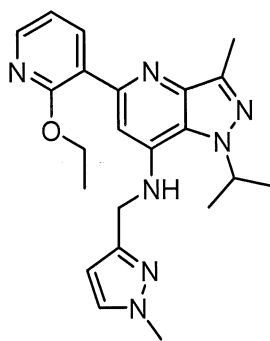
Ví dụ 59: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)metylpyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-diclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và (1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanamin hydrobromua.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,42-8,37 (m, 2H), 8,24-8,22 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394,3 (MH^+); $t_R = 0,61$ phút (Phương pháp E).

Ví dụ 60: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

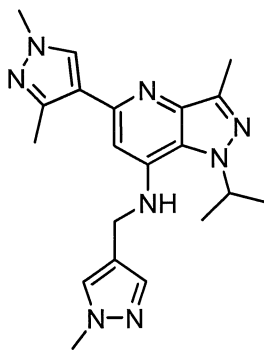


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-diclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin và (1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,25 (brs, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, $J =$

6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,4 (MH^+); $t_R = 0,50$ phút (Phương pháp E).

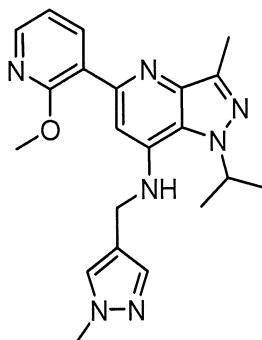
Ví dụ 61: 5-(1,3-đimethylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5-clo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1,3-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,54 (brs, 1H), 4,37 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379,4 (MH^+); $t_R = 0,38$ phút (Phương pháp E).

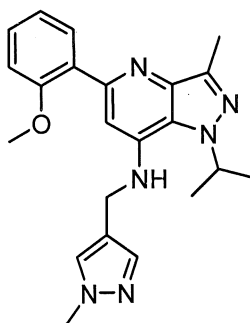
Ví dụ 62: 1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5-clo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và axit (2-metoxi-3-pyridyl)boronic.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,21 - 8,17 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,57 (brs, 1H), 4,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 392,4 (MH^+); $t_R = 0,43$ phút (Phương pháp E).

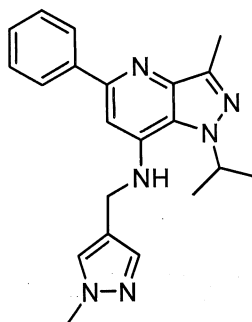
Ví dụ 63: 1-isopropyl-5-(2-metoxyphenyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5-clo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và axit (2-metoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 7,74 (dd, $J = 1,8, 7,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,53 (brs, 1H), 4,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 391,1 (MH^+); $t_R = 0,47$ phút (Phương pháp E).

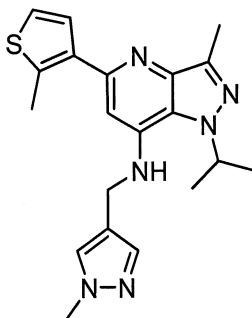
Ví dụ 64: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-phenylpyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5-clo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và axit phenylboronic.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,00 - 7,99 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,79 - 4,69 (m, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,43 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 361,3 (MH^+); $t_{\text{R}} = 0,45$ phút (Phương pháp E).

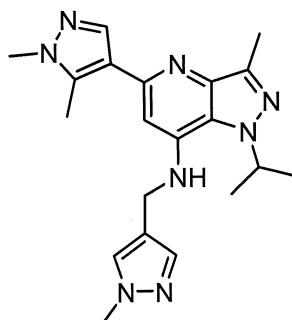
Ví dụ 65: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-metyl-3-thienyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5-clo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metyl-3-thienyl)-1,3,2-đioxaborolan.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 4,8$ Hz 1H), 7,08 (d, $J = 5,2$ Hz 1H), 6,60 (brs, 1H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,57 (brs, 1H), 4,36 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 381,0 (MH^+); $t_{\text{R}} = 2,06$ phút (Phương pháp F).

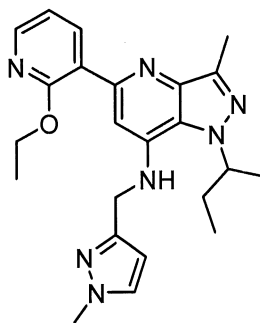
Ví dụ 66: 5-(1,5-đimetylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5-clo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyrazol.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 Mhz) δ 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,57 (brs, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379,4 (MH^+); $t_R = 0,38$ phút (Phương pháp E).

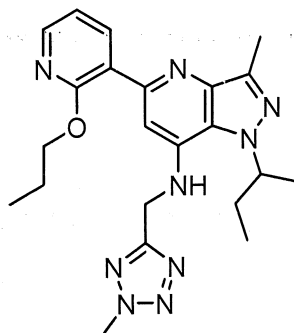
Ví dụ 67: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform- d , 400 Mhz) δ 8,27 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,24 (brs, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH^+); $t_R = 1,87$ (Phương pháp A).

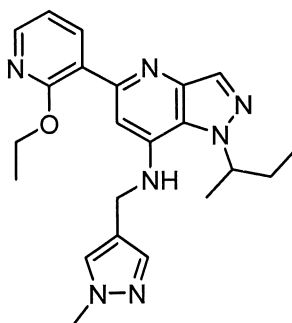
Ví dụ 68: 3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và (2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,27 (dd, $J = 7,50, 1,98$ Hz, 1H) 8,19 (dd, $J = 5,07, 1,98$ Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,03 (dd, $J = 7,39, 4,96$ Hz, 1H) 5,29 (s, 1H) 4,78 (d, $J = 5,07$ Hz, 2H) 4,61 - 4,68 (m, 1H) 4,37 - 4,41 (m, 5H) 2,66 (s, 3H) 2,18 (s, 1H) 1,80 - 1,96 (m, 3H) 1,65 (d, $J = 6,62$ Hz, 3H) 1,06 (t, $J = 7,39$ Hz, 3H) 0,92 (t, $J = 7,39$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 436,1 (MH^+); $t_R = 1,97$ (Phương pháp A).

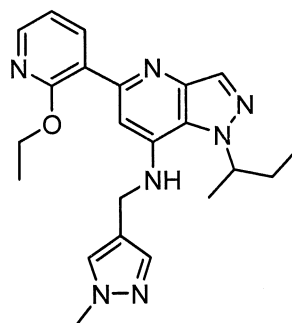
Ví dụ 69: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,18-8,14 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R = 4,72$ min, ee% = 97,51. LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); $t_R = 2,09$ (Phương pháp A).

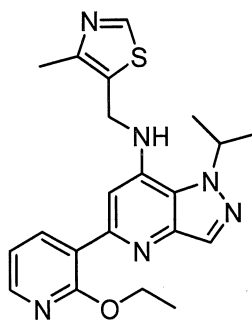
Ví dụ 70: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2, axit (2-ethoxy-3-pyridyl)boronic và (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,17-8,14 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,74-6,71 (m, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R = 4,48$ min, ee% = 95,47. LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); $t_R = 2,01$ (Phương pháp A).

Ví dụ 71: 5-(2-ethoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

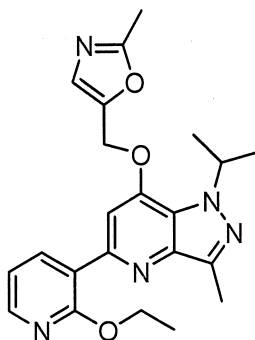


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, 2-ethoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin và (4-metylthiazol-5-yl)methanamin dihydroclorua.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,84 (s, 1H), 8,17 (dd, $J = 4,9, 1,9$ Hz, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 7,3, 4,7$ Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,26 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,50 (d, $J =$

6,3 Hz, 6H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 409,5 (MH^+); $t_R = 0,51$ (Phương pháp D).

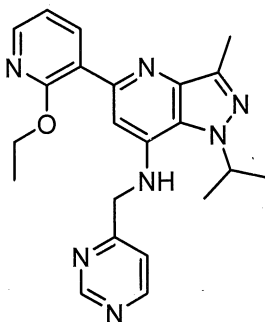
Ví dụ 72: 5-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]oxymetyl]-2-metyl-oxazol



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-đibromo-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, 2-etoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin và (2-metyloxazol-5-yl)metanol.

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 Mhz) δ 8,24 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,11 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408,6 (MH^+); $t_R = 0,64$ (Phương pháp D).

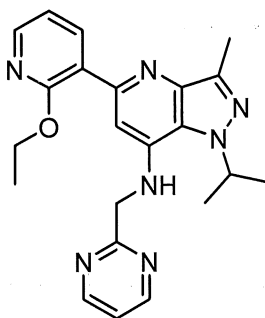
Ví dụ 73: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrimidin-4-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và pyrimidin-4-ylmethanamin.

^1H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*,) δ 9,28 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,27 (brd, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,19 (brd, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,45 (brs, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 5,0, 6,9$ Hz, 1H), 6,30 (weak br s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 404,1 (MH^+); $t_{\text{R}} = 1,89$ (Phương pháp C).

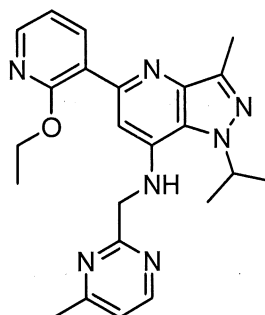
Ví dụ 74: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và pyrimidin-2-ylmethanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,83 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,28 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,2, 7,6$ Hz, 1H), 6,45 (brs, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 404 (MH^+); $t_{\text{R}} = 2,20$ (Phương pháp B).

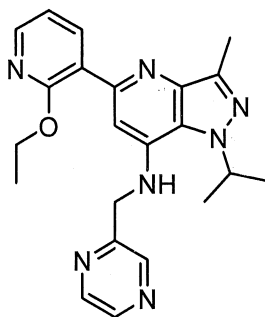
Ví dụ 75: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylpyrimidin-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (4-methylpyrimidin-2-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,0$, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0$, 5,2 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 5,2$, 7,2 Hz, 1H), 6,57 (brs, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,68 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 418,1 (MH^+); $t_R = 2,2$ (Phương pháp C).

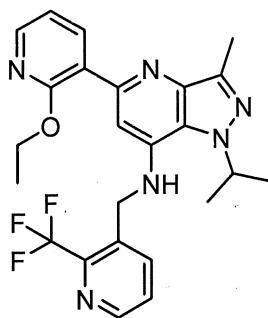
Ví dụ 76: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrazin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và pyrazin-2-ylmethanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,63 (dd, $J = 2,4$, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 2$, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2$, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,10 (brs, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,7 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 404,1 (MH^+); $t_R = 2,19$ (Phương pháp B).

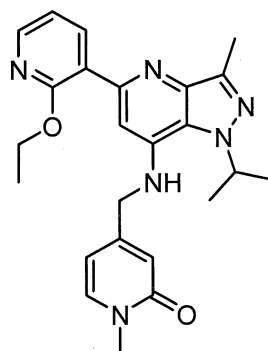
Ví dụ 77: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (2-(triflometyl)pyridin-3-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,67-8,66 (m, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 4H), 4,34-4,29 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 471 (MH^+); $t_R = 2,1$ (Phương pháp A).

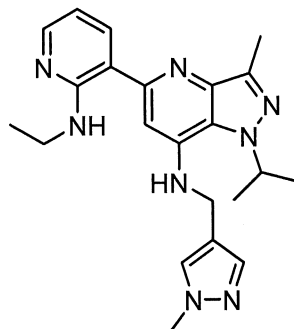
Ví dụ 78: 4-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và 4-(aminometyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,23 (dd, $J = 1,6, 5,6$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 1,88$ (Phương pháp B).

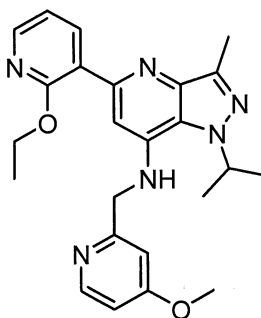
Ví dụ 79: 5-(2-(etylamin)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và *N*-etyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 9,34 – 9,27 (m, 1H), 8,16 (dd, $J = 4,9$, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,6$, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (dd, $J = 7,5$, 4,9 Hz, 1H), 4,72 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,57 (qd, $J = 7,2$, 4,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 405,6 (MH^+); $t_R = 0,45$ phút (Phương pháp D)

Ví dụ 81: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

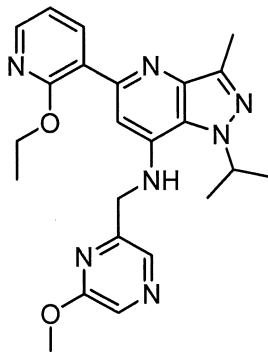


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (4-metoxypyridin-2-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,2$, 6,8 Hz, 1H), 6,87-

6,81 (m, 2H), 6,54-6,49 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 1,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 2,32$ (Phương pháp B).

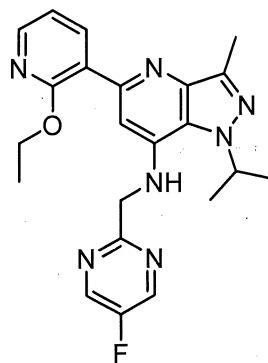
Ví dụ 82: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (6-metoxypyrazin-2-yl)methanamin hydroclorua.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,25-8,27 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,18-8,19 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,2, 7,6$ Hz 1H), 5,72-5,74 (m, 1H), 4,99-5,06 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 4,4$ Hz 2H), 4,45-4,51 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH^+); $t_R = 1,86$ (Phương pháp A).

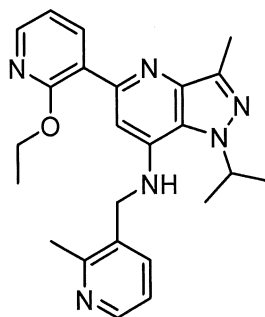
Ví dụ 83: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-flopyrimidin-2-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (5-flopyrimidin-2-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,70 (s, 2H), 8,27 (dd, $J = 2,0, 6,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 6,25 (brs, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,50 (q $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) LC-MS (m/z) 422,1 (MH^+); $t_R = 2,2$ (Phương pháp C).

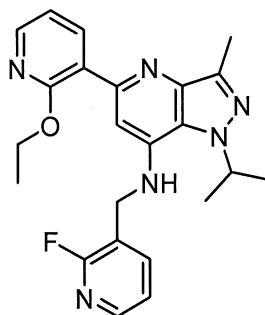
Ví dụ 84: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (2-metylpyridin-3-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): $\delta = 8,50$ (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 4,83 - 4,78 (m, 1H), 4,68 (brs, 1H), 4,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,36 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 6H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) LC-MS (m/z) 417,1 (MH^+); $t_R = 1,33$ (Phương pháp A).

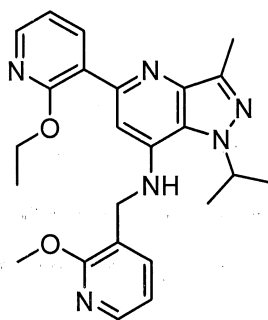
Ví dụ 85: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (2-flopyridin-3-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26-8,14 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,00-4,80 (m, 2H), 4,67-4,66 (m, 2H), 4,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) LC-MS (m/z) 421,1 (MH^+); $t_R = 1,8$ (Phương pháp A).

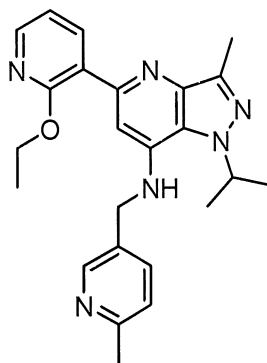
Ví dụ 86: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (2-metoxypyridin-3-yl)methanamin.

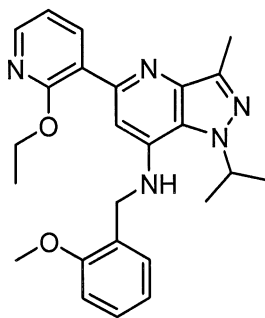
^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26-8,23 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,53-4,52 (m, 2H), 4,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) Cloroform-*d*, 400 Mhz). LC-MS (m/z) 433 (MH^+); $t_R = 2,04$ (Phương pháp A) .

Ví dụ 87: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (6-metylpyridin-3-yl)methanamin ^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,60 (s, ^1H), 8,25 (brd, J = 7,7 Hz, ^1H), 8,17 (brd, J = 4,6 Hz, ^1H), 7,66 (brd, J = 8,4 Hz, ^1H), 7,20 - 7,17 (m, ^1H), 7,20 (brd, J = 11,5 Hz, ^1H), 7,06 - 6,99 (m, ^1H), 4,82 (s, ^1H), 4,71 (s, ^1H), 4,55 (br s, 2H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417,1 (MH^+); t_R = 1,36 (Phương pháp A).

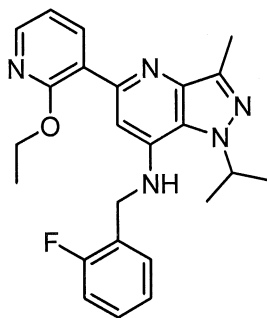
Ví dụ 88: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxypheyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (2-metoxypheyl)methanamin.

^1H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*,) δ = 8,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 3H), 5,08 (brs, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,53 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,45 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 432,1 (MH^+); t_R = 2,19 (Phương pháp A).

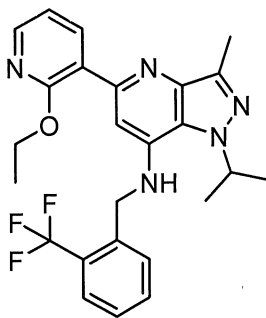
Ví dụ 89: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flophenyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (2-flophenyl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,26-8,24 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,44 (br s, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,03-7,02 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,65-4,64 (m, 2H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420 (MH^+); t_R = 2,14 (Phương pháp A)

Ví dụ 90: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

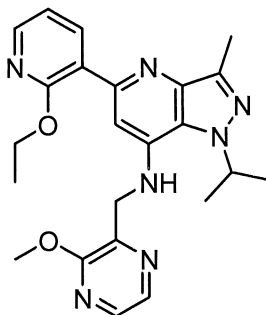


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (2-(triflometyl)phenyl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,34-8,22 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,35

(q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).
LC-MS (m/z) 470 (MH^+); $t_R = 1,87$ (Phương pháp I)

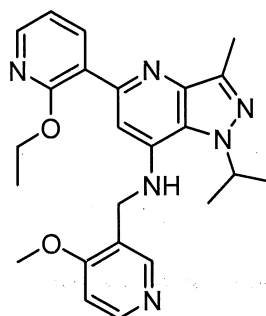
Ví dụ 91: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (3-metoxypyrazin-2-yl)methanamin hydroclorua.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,34-8,32 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 6,53 (brs, 1H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 4,0$ Hz 2H), 4,52 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH^+); $t_R = 2,01$ (Phương pháp A).

Ví dụ 92: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

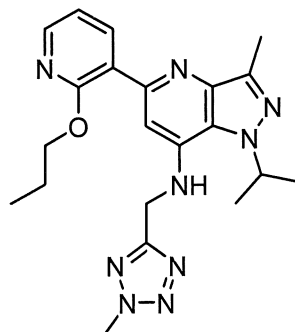


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (4-metoxy-3-pyridyl)methanamin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) $\delta = 8,53 - 8,50$ (m, 2H), 8,24 (dd, $J=1,6, 7,2$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J=2,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,89 (d, $J=6,0$

Hz, 1H), 4,95 (brs, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 1H), 4,54 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,47 (q, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, $J=6,4$ Hz, 6H), 1,39 (t, $J=7,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 1,39$ (Phương pháp A).

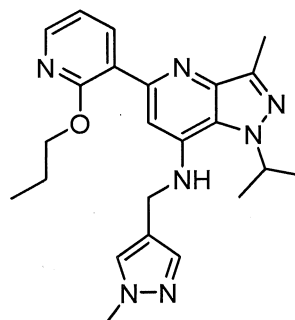
Ví dụ 93: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-propoxy-3-pyridyl)boronic và (2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)methanamin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): $\delta = 8,26-8,19$ (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,06-7,03(m, 1H), 5,48 (br. s, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,41-4,38 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H) 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH^+); $t_R = 2,04$ (Phương pháp C).

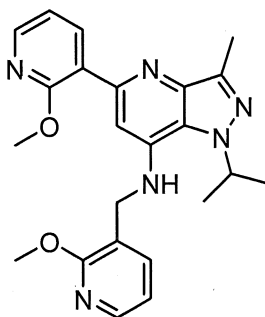
Ví dụ 94: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, 2-propoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin và (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = .0, 5,2$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,84 - 4,67 (m, 1H), 4,48 (brs, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,4 (MH^+); $t_R = 0,59$ (Phương pháp D).

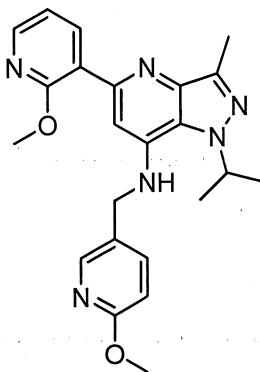
Ví dụ 95: 1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxi-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-dibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-metoxypyridin-3-yl)boronic và (2-metoxypyridin-3-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H). LC-MS (m/z) 419,1 (MH^+); $t_R = 1,82$ (Phương pháp A).

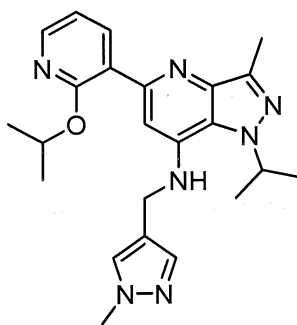
Ví dụ 96: 1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)-*N*-[(6-metoxi-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-metoxypyridin-3-yl)boronic và (6-metoxy-3-pyridyl) methanamin.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,16-8,21 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,69 (brs, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 419 (MH⁺); *t_R* = 1,83 (Phương pháp A).

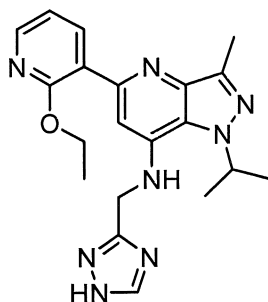
Ví dụ 97: 5-(2-isopropoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-isopropoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt.

¹H NMR (600 Mhz, DMSO) δ 8,21 – 8,09 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 5,16 (dt, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 420,4 (MH⁺); *t_R* = 0,52 (Phương pháp E).

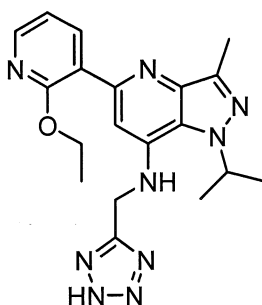
Ví dụ 98: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,21-8,17 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,60 (brs, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 393,1 (MH^+); t_R = 2,3 (Phương pháp C).

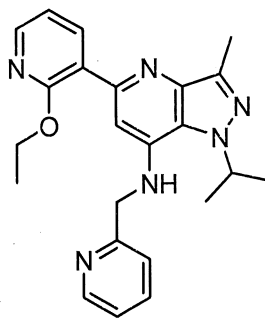
Ví dụ 99: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(2H-tetrazol-5-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 2H-tetrazol-5-carbaldehyt.

¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 Mhz): δ 8,17-8,13 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (br. s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,79 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394 (MH^+); t_R = 1,77 (Phương pháp C).

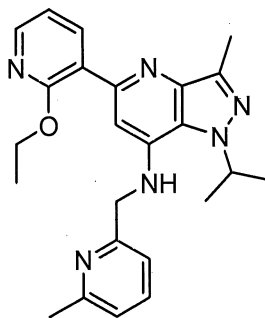
Ví dụ 100: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(2-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và picolinaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,66-8,64 (m, 1H), 8,26 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 6,53 (brs, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 403,1 (MH^+); $t_R = 2,15$ (Phương pháp A).

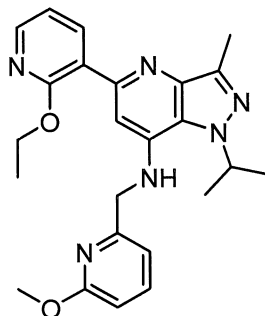
Ví dụ 101: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(6-metyl-2-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 6-metylpicolinaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,27-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 6,84 (brs, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417,1 (MH^+); $t_R = 2,04$ (Phương pháp A).

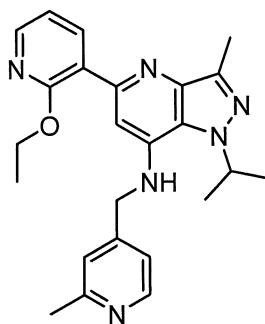
Ví dụ 102: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 6-metoxypicolinaldehyt.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,17 (brs, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t_R* = 2,47 (Phương pháp A).

Ví dụ 103: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

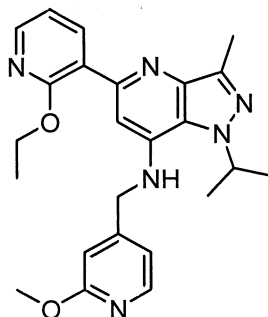


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 2-metylisonicotinaldehyt.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 2,0, 4,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H),

4,32 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417,1 (MH^+); $t_R = 1,53$ (Phương pháp A).

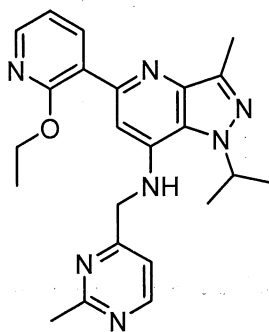
Ví dụ 104: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 2-metoxymetacetaldehyt.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7 (dd, $J = 5,2, 7,6$ Hz 1H), 6,92 (d, $J = 5,2$ Hz 1H), 6,79 (s, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 1,94$ (Phương pháp A).

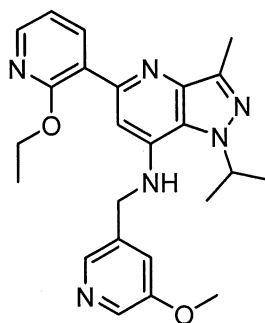
Ví dụ 105: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylpyrimidin-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 2-metylpyrimidin-4-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 2,0$, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0$, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,45 (brs, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 418,1 (MH^+); $t_R = 1,96$ (Phương pháp C)

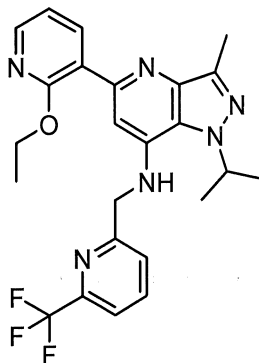
Ví dụ 106: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxi-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 5-metoxynicotinaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,24 (s, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 8,14-8,12 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,24 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 1,63$ (Phương pháp A).

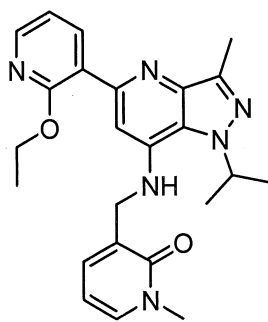
Ví dụ 107: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 6-(triflometyl)picolinaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,27 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Hz, 1H), 6,68 (brs, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 471 (MH^+); $t_R = 2,34$ (Phương pháp A).

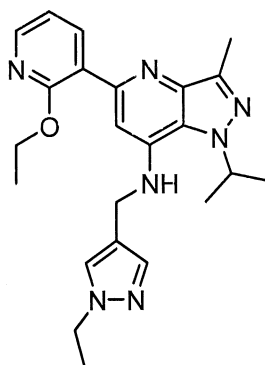
Ví dụ 108: 3-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,31-8,24 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,21-6,17 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433 (MH^+); $t_R = 1,93$ (Phương pháp C).

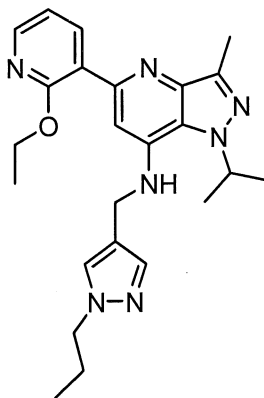
Ví dụ 109: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(1-etylpyrazol-4-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-etyl-1*H*-pyrazol-4-carbalđehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,28 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,6, 5,2$ Hz, 1H), 4,77-4,50 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 3H), 4,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,2 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,40 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH^+); $t_R = 2,13$ (Phương pháp F).

Ví dụ 110: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-propylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

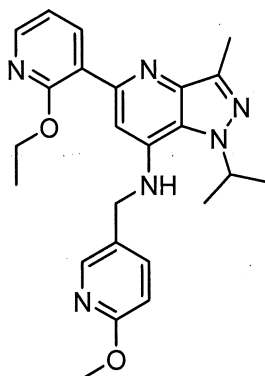


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-propyl-1*H*-pyrazol-4-carbalđehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,27 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,39 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,4 (t, $J = 6,8$

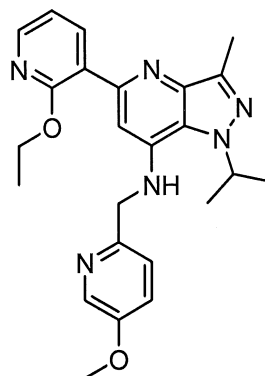
Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH^+); $t_R = 1,89$ (Phương pháp A).

Ví dụ 111: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 6-metoxynicotinaldehyt. 1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,30-8,24 (m, 2H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 4,8, 6,4$ Hz, 1H), 4,65 (brs, 1H), 4,49-4,42 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 6H), 1,40-1,34 (m, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 2,33$ (Phương pháp F).

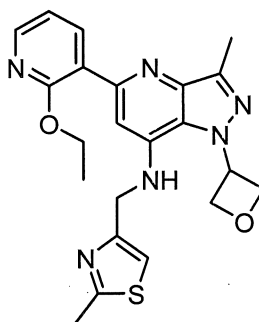
Ví dụ 112: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 5-metoxypicolinaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 2,0$, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0$, 4,8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,2$, 7,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 2,14$ (Phương pháp A).

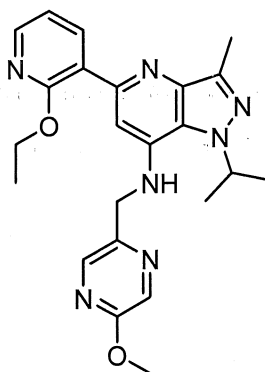
Ví dụ 113: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-N-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1, từ 5,7-đibromo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic và (2-metylthiazol-4-yl)methanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,26 (dd, $J = 1,6$, 7,2 Hz 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0$, 4,8 Hz 1H), 7,24 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,94-5,85 (m, 2H), 5,28-5,25 (m, 2H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 437,4 (MH^+); $t_R = 0,46$ phút (Phương pháp E).

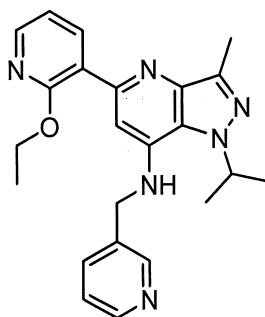
Ví dụ 114: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-N-[(5-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt.

¹H NMR (400 Mhz, Cloroform-*d*): δ 8,24-8,28 (m, 2H), 8,16-8,23 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (brt, *J* = 5,84 Hz, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,93-5,06 (m, 1H), 4,60 (brd, *J* = 3,75 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 6,69 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (brd, *J* = 6,39 Hz, 6H), 1,41 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH⁺); t_R = 1,99 (Phương pháp A).

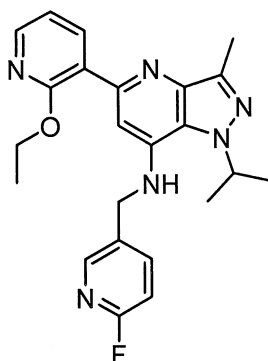
Ví dụ 115: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(3-pyridin-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và nicotinaldehyt.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,40 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 403,1 (MH⁺); t_R = 1,41 (Phương pháp A).

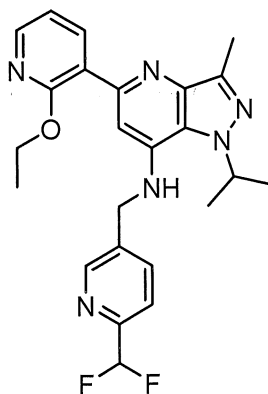
Ví dụ 116: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-*N*-[(6-flo-3-pyridin-3-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 6-flonicotinalđehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,33 (s, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,83-4,82 (m, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,59-4,58 (m, 2H), 4,41 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421 (MH^+); $t_R = 1,89$ (Phương pháp A).

Ví dụ 117: *N*-[[6-(điflometyl)-3-pyridyl]metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

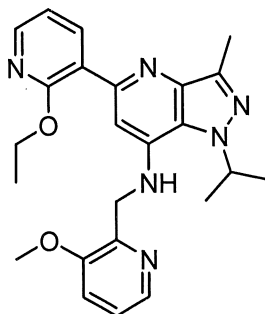


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 6-(điflometyl)nicotinalđehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,76 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Hz, 1H), 6,67 (t, $J = 55,2$ Hz, 1H), 4,87 - 4,83 (m, 2H), 4,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,35 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,8$

Hz, 6H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 453,1 (MH^+); $t_R = 1,92$ (Phương pháp A).

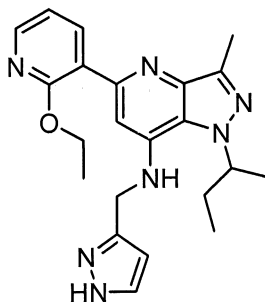
Ví dụ 118: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 3-metoxypicolinalđehyt.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,33 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 1,2, 4,8$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 6,96 (brs, 1H), 5,12-5,21 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,52 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 2,08$ (Phương pháp A).

Ví dụ 119: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1

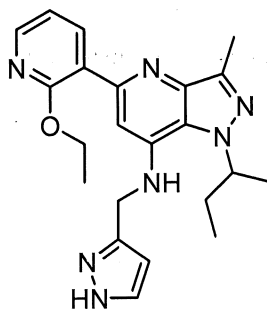


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 1*H*-pyrazol-3-carbalđehyt.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 4,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz,

1H), 6,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,29 (br. s, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); $t_R = 2,25$ (Phương pháp A).

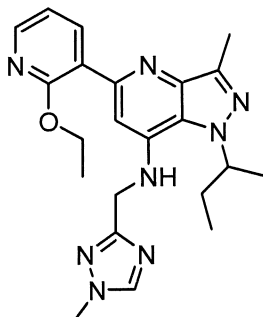
Ví dụ 120: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 4,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,28 (br. s, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); $t_R = 2,22$ (Phương pháp A).

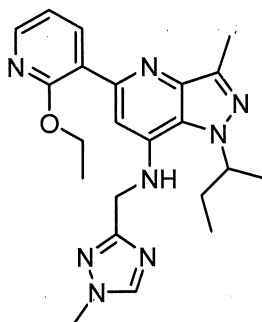
Ví dụ 121: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,27 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,49 (br. s, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH^+); $t_R = 2,26$ (Phương pháp C).

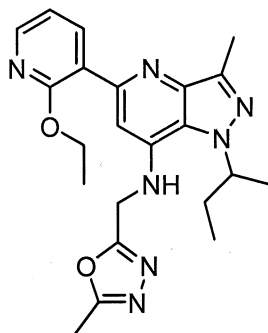
Ví dụ 122: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,49 (br. s, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH^+); $t_R = 2,29$ (Phương pháp C).

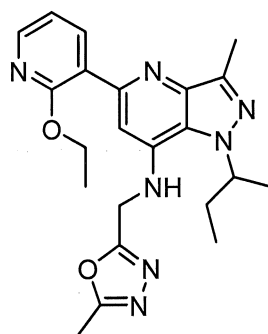
Ví dụ 123: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,30-8,28 (m, 1H), 8,21-8,20 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 3H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH^+); $t_R = 2,22$ (Phương pháp C).

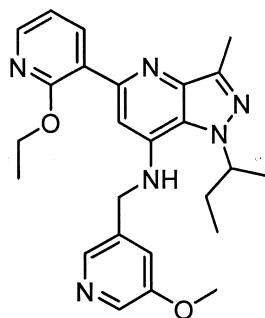
Ví dụ 124: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,30-8,28 (m, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,73-4,71 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH^+); $t_R = 2,17$ (Phương pháp C).

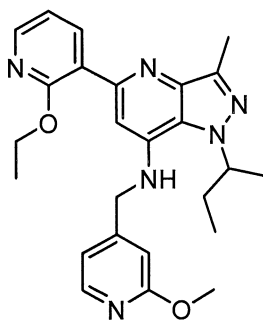
Ví dụ 125: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 5-metoxynicotinaldehyt.

^1H NMR (DMSO- d_6 400 Mhz): δ = 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,33 - 7,32 (m, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,96 - 4,93 (m, 1H), 4,57 - 4,56 (m, 2H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,98 - 1,74 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447,1 (MH^+); t_R = 1,62 (Phương pháp A).

Ví dụ 126: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2

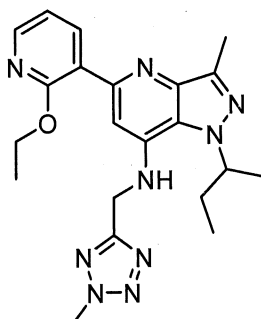


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 2-metoxynicotinaldehyt.

^1H NMR (Cloroform- d , 400 Mhz): δ = 8,24 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,80 (brs, 1H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 4,35 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,95 - 1,85

(m, 1H), 1,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
LC-MS (m/z) 447,1 (MH^+); $t_R = 1,96$ (Phương pháp A).

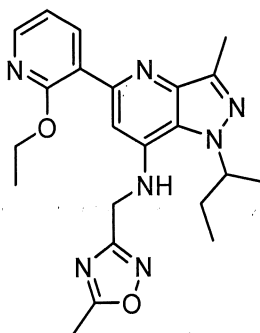
Ví dụ 127: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 2-metyl-2*H*-tetrazol-5-carbaldehyt.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,28 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH^+); $t_R = 2,03$ (Phương pháp C).

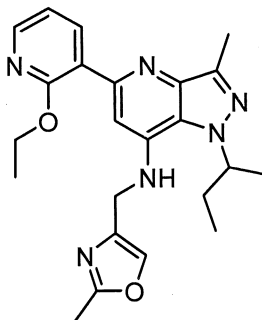
Ví dụ 128: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 4,2$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,4, 7,2$ Hz, 1H), 5,17 (br. s, 1H), 4,65-4,60 (m, 3H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH^+); $t_R = 2,05$ (Phương pháp C).

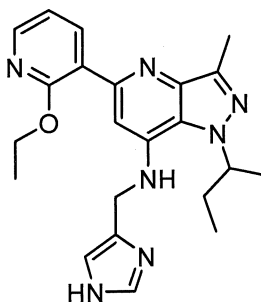
Ví dụ 129: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 2-metyloxazol-4-carbalđehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,27 (dd, $J=2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J=2,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (dd, $J=4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,11 - 4,91 (m, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,48 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,40 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH^+); $t_R = 1,9$ (Phương pháp A).

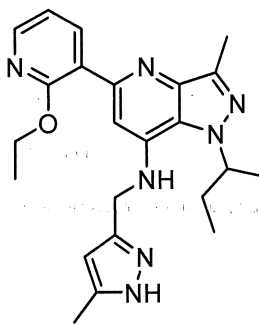
Ví dụ 130: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ylmetyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1*H*-imidazol-4-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,25 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 1H), 5,57 - 5,08 (m, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,50 - 4,51 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); t_R = 1,35 (Phương pháp A).

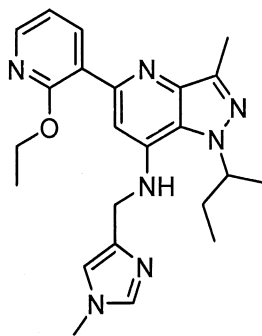
Ví dụ 131: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,27 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,28 (brs, 1H), 4,61 - 4,58 (m, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,91 - 1,85 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH^+); t_R = 1,85 (Phương pháp A).

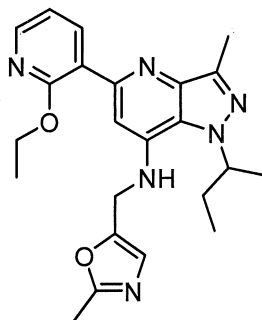
Ví dụ 132: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1-metyl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,28 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,25 (brs, 1H), 4,61 - 4,58 (m, 1H), 4,48 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH^+); t_R = 1,38 (Phương pháp A).

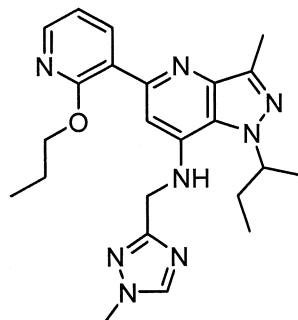
Ví dụ 133: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 2-metyloxazol-5-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,27 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,62 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH^+); t_R = 1,81 (Phương pháp A).

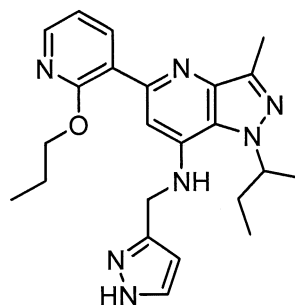
Ví dụ 134: 3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,50-5,48 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 4,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 3H), 1,65 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 435,1 (MH^+); $t_R = 2,05$ (Phương pháp C).

Ví dụ 135: 3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2

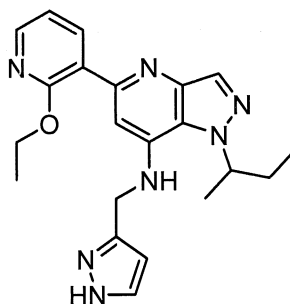


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 12,66 (s, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,71 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,15-6,14 (m, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 1H),

1,76-1,67 (m, 3H), 1,47 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH^+); $t_R = 2,1$ (Phương pháp C).

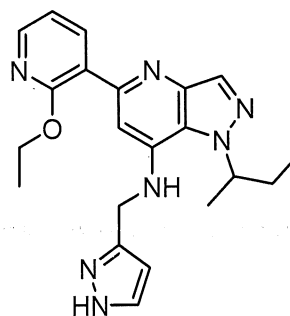
Ví dụ 136: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,24-8,19 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,9 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). SFC: $t_R = 4,729$ min, ee% = 97,49%. LC-MS (m/z) 392 (MH^+); $t_R = 2,23$ (Phương pháp A).

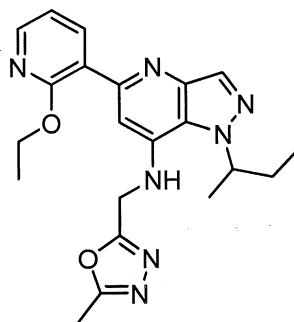
Ví dụ 137: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,24-8,18 (m, 3H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,9 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). SFC: $t_R = 4,453$ min, ee% = 94,84%. LC-MS (m/z) 392,1 (MH^+); $t_R = 2,23$ (Phương pháp A).

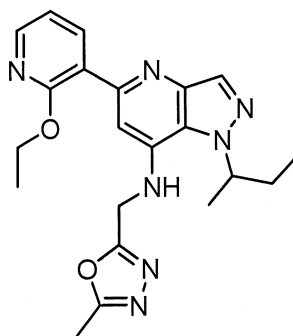
Ví dụ 138: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-carbalđehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,24-8,20 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,37 (brs, 1H), 4,73-4,69 (m, 3H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R = 4,24$ min, ee% = 98,70%. LC-MS (m/z) 408 (MH^+); $t_R = 2,4$ (Phương pháp C).

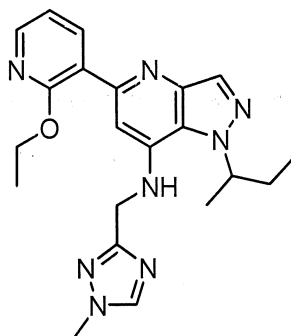
Ví dụ 139: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,25-8,20 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,31 (brs, 1H), 4,73-4,68 (m, 3H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R = 3,997$ min, ee% = 97,68%. LC-MS (m/z) 408,1 (MH^+); $t_R = 2,4$ (Phương pháp C).

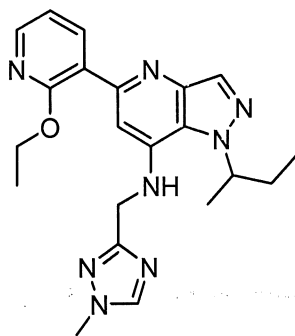
Ví dụ 140: 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,25-8,19 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,61 (brs, 1H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R = 4,97$ min, ee% = 98,60%. LC-MS (m/z) 407 (MH^+); $t_R = 2,44$ (Phương pháp C).

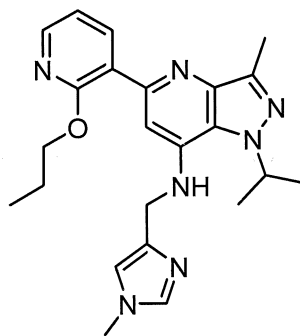
Ví dụ 141: 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,24-8,19 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,60 (brs, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R = 4,66$ min, ee% = 96,90%. LC-MS (m/z) 407,1 (MH^+); $t_R = 2,44$ (Phương pháp C).

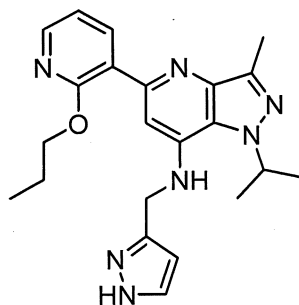
Ví dụ 142: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxypyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-metyl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,43 (brs, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,45-4,44 (m, 2H), 4,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH^+); $t_R = 1,75$ (Phương pháp C).

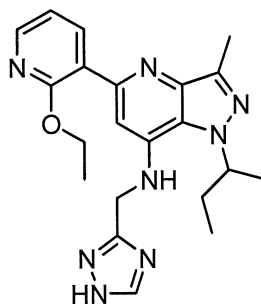
Ví dụ 143: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxypyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,25-8,23 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,40 (brs, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 3,2$ Hz, 6H), 1,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH⁺); t_R = 1,83 (Phương pháp A).

Ví dụ 144: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2

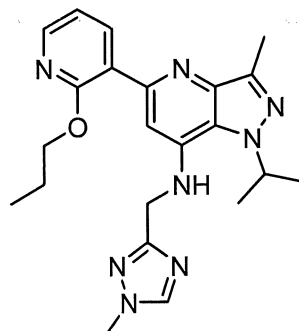


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-(*sec*-butyl)-5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin, chất đồng phân đối ảnh 2 và 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt sau đó là khử bảo vệ bằng TFA.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 11,58 (brs, 1H), 8,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,51 (brs, 1H), 4,69-4,66 (m, 3H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,93-1,89 (m,

1H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH^+); $t_R = 1,91$ (Phương pháp C) $[\alpha]_D^{20} -3,40$ ($c = 1,0$, DCM).

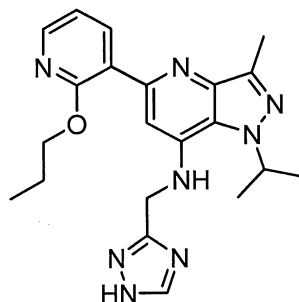
Ví dụ 145: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxypyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): $\delta = 8,26-8,23$ (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,52-5,51 (m, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH^+); $t_R = 2,1$ (Phương pháp B).

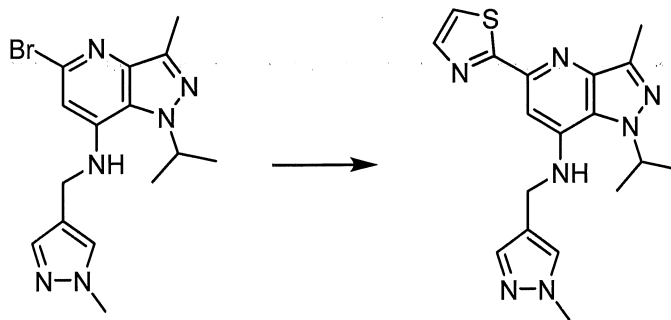
Ví dụ 146: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxypyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt sau đó là khử bảo vệ bằng TFA.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,20-8,17 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,2, 7,6$ Hz, 1H), 5,59 (brs, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH^+); $t_R = 1,91$ (Phương pháp C).

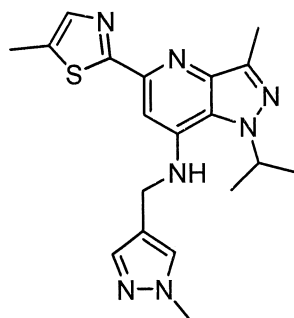
Ví dụ 147: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-thiazol-2-yl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Bổ sung vào dung dịch của 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (50 mg, 0,14 mmol) trong DMF (2 ml) 2-(tributylstannyl)thiazol (103 mg, 0,28 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 mg, 0,013 mmol). Tạo bột khí hỗn hợp bằng N_2 và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. etyl axetat (20 ml) và bổ sung nước (10 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (10 ml $\times$ 2), nước muối (10 ml), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế chất thô bằng TLC điều chế (SiO_2 , etyl axetat) để tạo ra 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (10 mg).

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 7,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,40 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,54 (brs, 1H), 4,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 368 (MH^+); $t_R = 1,91$ (Phương pháp C).

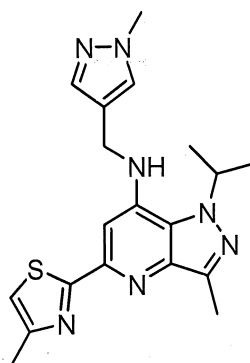
Ví dụ 148: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(5-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 147, từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 5-metyl-2-(tributylstannyl)thiazol.

^1H NMR (600 Mhz, DMSO- d_6) δ 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 382,3 (MH^+); $t_R = 0,51$ (Phương pháp D).

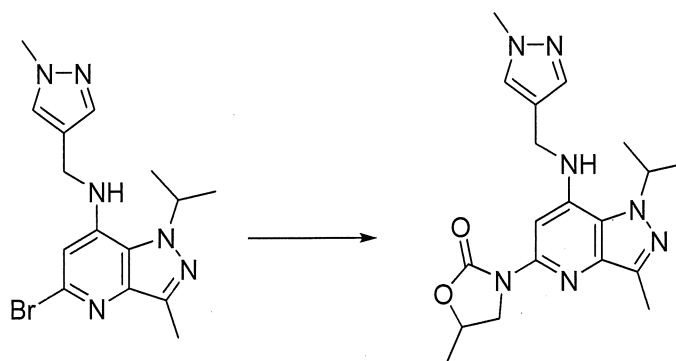
Ví dụ 149: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 147, từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 4-metyl-2-(tributylstannyl)thiazol.

^1H NMR (500 Mhz, Cloroform- d) δ 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 382,4 (MH^+); $t_R = 0,51$ (Phương pháp D).

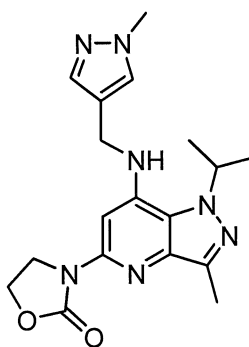
Ví dụ 150: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]amino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-metyl-oxazolidin-2-on



Khuấy hỗn hợp của 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (20 mg, 0,06 mmol), 5-metyloxazolidin-2-on (7 mg, 0,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0,006 mmol), Xantphos (10 mg, 0,02 mmol), Cs₂CO₃ (25 mg, 0,08 mmol) trong đioxan (2 ml) ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 12 giờ. Cô hỗn hợp để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)metylamin]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-metyl-oxazolidin-2-on (15 mg).

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 4,80 (brd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 10,4 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 384,1 (MH⁺); t_R = 1,9 (Phương pháp C).

Ví dụ 151: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)metylamin]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on

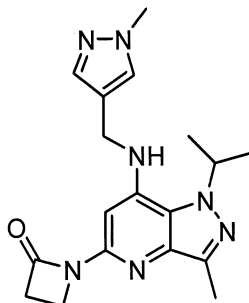


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 150, từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và oxazolidin-2-on.

¹H NMR (600 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,19 (m, 2H),

3,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 370,2 (MH^+); $t_R = 1,51$ (Phương pháp J).

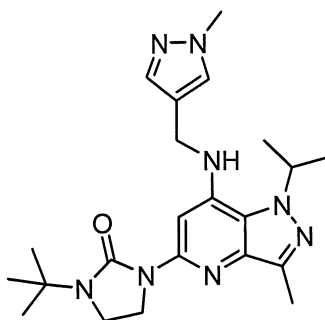
Ví dụ 152: 1-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamin]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]azetidin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 150, từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và azetidín-2-on.

1H NMR (600 Mhz, DMSO- d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,04 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 354,2 (MH^+); $t_R = 1,46$ (Phương pháp K).

Ví dụ 153: 1-*tert*-butyl-3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamin]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]imidazolidin-2-on

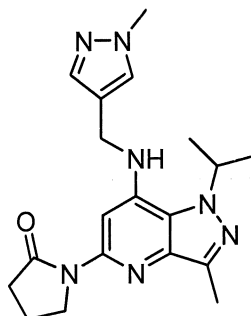


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 150, từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-(*tert*-butyl)imidazolidin-2-on.

1H NMR (500 Mhz, Cloroform- d) δ 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,52 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,10 – 4,94 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,91 – 3,82 (m,

2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,48 – 1,23 (m, 15H). LC-MS (m/z) 425,2 (MH^+); $t_R = 1,64$ (Phương pháp K).

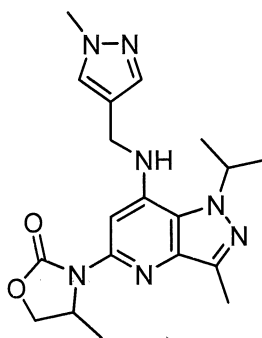
Ví dụ 154: 1-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]pyrrolidin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 150, từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và pyrrolidin-2-on.

1H NMR (600 Mhz, DMSO- d_6) δ 7,68 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,70 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 368,2 (MH^+); $t_R = 1,39$ (Phương pháp K).

Ví dụ 155: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-4-metyl-oxazolidin-2-on

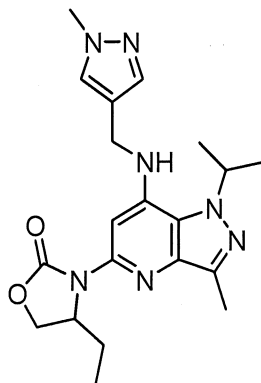


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 150, từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 4-metyloxazolidin-2-on.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): $\delta = 7,55$ (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,38 (dd, $J = 5,0, 9,6$ Hz,

2H), 4,07 (dd, $J = 4,5, 8,3$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,56 (dd, $J = 1,7, 6,5$ Hz, 6H), 1,52 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 384,1 (MH^+); $t_R = 2$ (Phương pháp B).

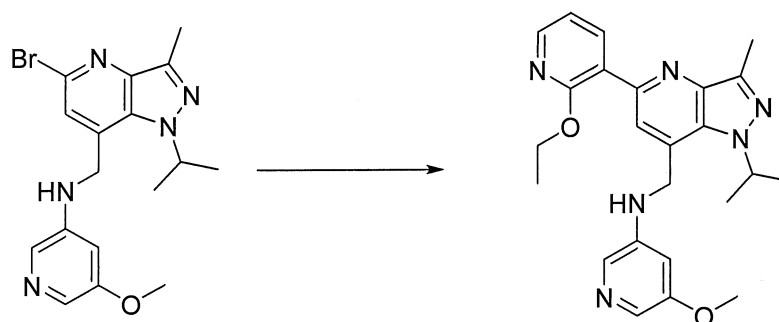
Ví dụ 156: 4-etyl-3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamin]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 150, từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 4-etyloxazolidin-2-on.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,1 - 4,98 (m, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 1H), 4,57 - 4,55 (m, 1H), 4,51 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 2H), 4,21 - 4,18 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,02 - 1,79 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 6H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 398,1 (MH^+); $t_R = 1,99$ (Phương pháp C).

Ví dụ 157: *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]metyl]-5-metoxy-pyridin-3-amin

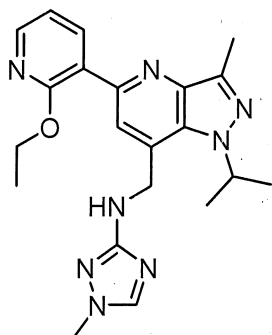


Khử khí hỗn hợp của *N*-[(5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)metyl]-5-metoxy-pyridin-3-amin (69 mg, 0,18 mmol), axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic (59 mg, 0,35 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (26 mg, 0,03 mmol), Cs_2CO_3 (115

mg, 0,35 mmol) trong đioxan (3 ml) và nước (1 ml) và sục bằng N₂ 3 lần, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ dưới khí N₂. Bổ sung nước (20 ml) và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (30 ml × 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]metyl]-5-metoxypyridin-3-amin (48,16 mg).

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,49-6,48 (m, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); t_R = 1,88 (Phương pháp A).

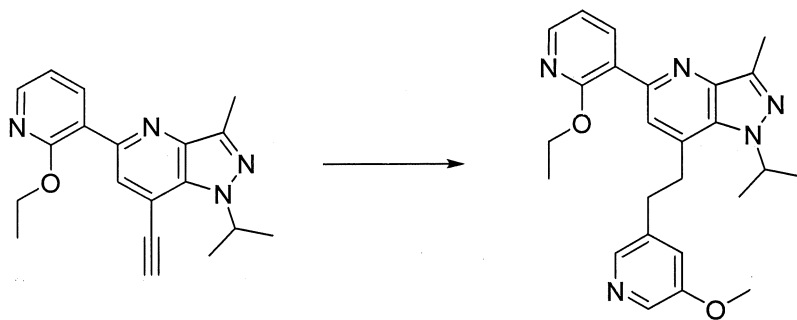
Ví dụ 158: *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]metyl]-1-metyl-1,2,4-triazol-3-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 157, từ *N*-[(5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)metyl]-1-metyl-1,2,4-triazol-3-amin và axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,24 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH⁺); t_R = 2,17 (Phương pháp C).

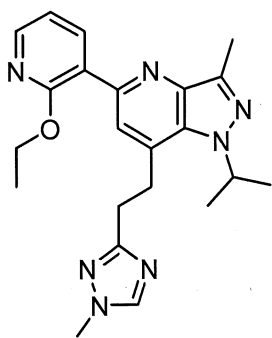
Ví dụ 159: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-7-[2-(5-metoxypyridyl)etyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin



Khuấy hỗn hợp của 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-7-etylnyl-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (0,05 g, 0,16 mmol), 3-iodo-5-metoxi-pyridin (37 mg, 0,16 mmol), CuI (3 mg, 0,016 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0,016 mmol) và Et₃N (79 mg, 0,78 mmol) trong đioxan (3 ml) ở nhiệt độ 100°C dưới khí N₂ trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được xử lý với 4 mẻ khác (mỗi mẻ bằng cùng quy trình và cùng lượng của nguyên liệu bắt đầu). Cô hỗn hợp và chiết bằng etyl axetat (20 ml × 2), làm khô trên Na₂SO₄, và cô để tạo ra phần cặn. Tinh chế hỗn hợp bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat = từ 10/1 đến 1/1) để tạo ra 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-7-((5-metoxypyridin-3-yl)etylnyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (0,025 g). Khuấy hỗn hợp của 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-7-((5-metoxypyridin-3-yl)etylnyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (0,02 g, 0,047 mmol), Pd/C (0,005 g, 0,047 mmol, 10%), H₂ (15 psi) trong etyl axetat (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,25 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc để tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-7-(2-(5-metoxypyridin-3-yl)etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (7 mg).

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,27 - 8,24 (m, 1H), 8,24 - 8,14 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,98 - 4,79 (m, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 432,1 (MH⁺); t_R = 1,97 (Phương pháp A).

Ví dụ 160: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-[2-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

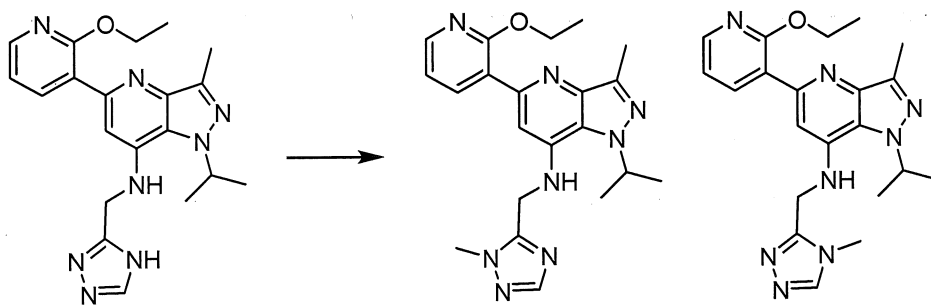


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 159, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-7-ethynyl-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin và bổ sung 3-bromo-1-methyl-1H-1,2,4-triazol.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,23 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 4,2, 7,6$ Hz, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); $t_R = 2,3$ (Phương pháp C).

Ví dụ 161: 5-(2-ethoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và

Ví dụ 162: 5-(2-ethoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



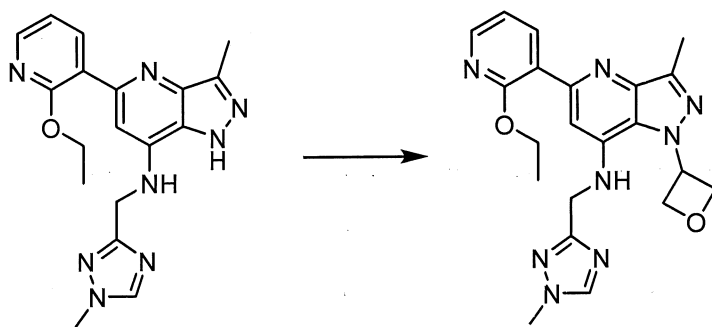
Bổ sung Cs_2CO_3 (16,6 mg, 0,051 mmol) và iđometan (510 μl , 0,051 mmol, 100mM, THF) vào *N*-((4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (20mg, 0,051 mmol) trong THF (1,3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ kín ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 50 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Bổ sung nước. Chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn by SFC để tạo ra 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-

metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (2 mg) và 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (1 mg)

Ví dụ 161: 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin: ^1H NMR (600 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,28 (dt, $J = 7,3, 1,4$ Hz, ^1H), 8,19 (dd, $J = 4,9, 1,9$ Hz, ^1H), 7,92 (s, ^1H), 7,17 (s, ^1H), 7,05 (dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz, ^1H), 5,72 (s, ^1H), 4,98 (hept, $J = 6,6$ Hz, ^1H), 4,56 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,4 (MH^+); $t_R = 0,51$ (Phương pháp D).

Ví dụ 162: 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin: ^1H NMR (600 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s, ^1H), 8,19 (dd, $J = 4,9, 1,9$ Hz, ^1H), 8,12 (dd, $J = 7,3, 2,0$ Hz, ^1H), 7,32 (s, ^1H), 7,09 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Hz, ^1H), 6,80 (t, $J = 5,2$ Hz, ^1H), 5,17 (hept, $J = 6,8$ Hz, ^1H), 4,67 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,4 (MH^+); $t_R = 0,49$ (Phương pháp D).

Ví dụ 163: 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

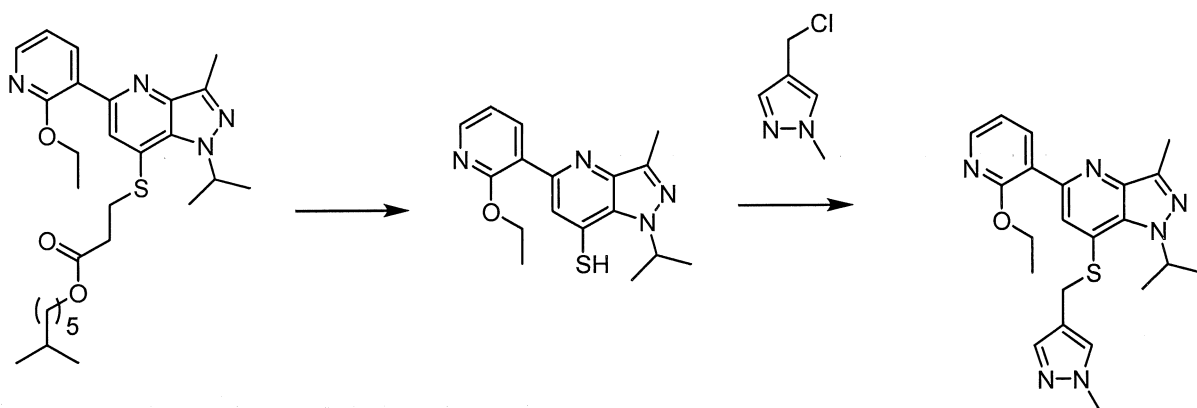


Huyền phù của 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (80 mg, 0,22 mmol, được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29, từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-metyl-1,2,4-triazol-3-carbalđehyt), 3-iodooxetan (81 mg, 0,44 mmol) và *t*-BuOK (215 mg, 1,91 mmol) trong DMF (2 ml) được gia nhiệt lên 120 °C trong thời gian 34 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Tinh chế phân

cặn bằng HPLC điều chế hai lần để tạo ra 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (8 mg).

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz) δ 8,28 (dd, $J = 2,2, 7,4$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,4$ Hz, 1H), 5,97 - 5,93 (m, 1H), 5,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 5,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH^+); $t_R = 2,04$ (Phương pháp B).

Ví dụ 164: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylsulfanyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin

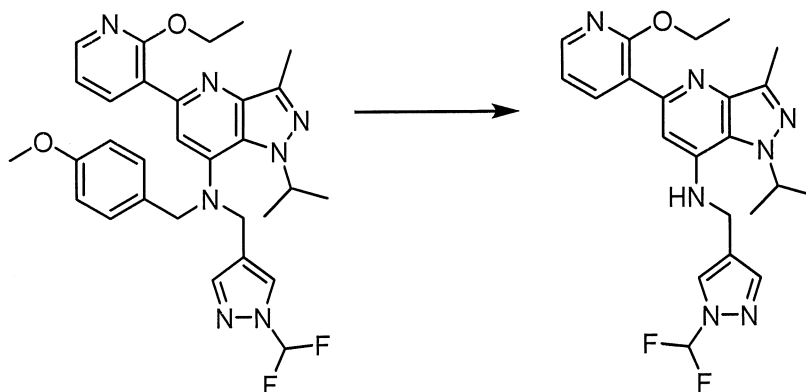


Bổ sung KO^tBu (6,9 mg, 0,06 mmol) vào dung dịch của 6-metylheptyl 3-((5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)thio)propanoat (21 mg, 0,04 mmol) trong DMF (0,59 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút sau đó bổ sung 4-(clometyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol (13,4 mg, 0,06 mmol) trong một phần. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ bể nước đá, làm dừng bằng vài giọt nước và khuấy mà không có bể làm lạnh trong thời gian 5 phút. Được phân chia giữa etyl axetat (40 ml) và nước (2 x 15 ml). Rửa lớp hữu cơ thêm bằng nước muối (10 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)thio)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (8 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 600 Mhz): δ 8,28 – 8,22 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz, 1H), 5,33 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,44 (q,

$J = 7,0$ Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423,6 (MH^+); $t_R = 0,76$ (Phương pháp D).

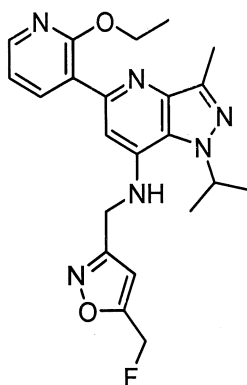
Ví dụ 165: *N*-[[1-(điflometyl)pyrazol-4-yl]metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Bổ sung axit triflo axetic (0,5 ml) vào dung dịch của *N*-((1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymetyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (15 mg, 0,027 mmol) trong DCM (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước (3 ml) và rót hỗn hợp vào dung dịch trong nước, bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (5 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (5 ml), làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh với heptan:etyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra *N*-((1-(điflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (11 mg, 0,025 mmol, hiệu suất 93%).

1H NMR (600 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,26 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 60,7$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,91 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 442,5 (MH^+); $t_R = 0,60$ phút (Phương pháp D).

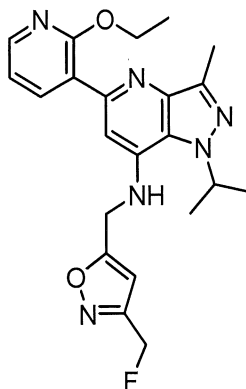
Ví dụ 166: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-*N*-((5-(flometyl)isoxazol-3-yl)metyl)-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 165, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-N-((5-(flometyl)isoxazol-3-yl)methyl)-1-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin

^1H NMR (600 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,27 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 47,3$ Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,89 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 425,6 (MH^+); $t_R = 0,57$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 167: 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-N-((3-(flometyl)isoxazol-5-yl)methyl)-1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin

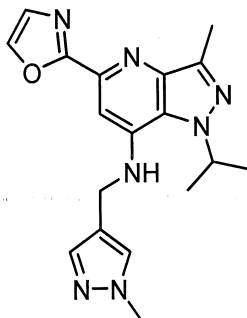


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 165, từ 5-(2-ethoxypyridin-3-yl)-N-((3-(flometyl)isoxazol-5-yl)methyl)-1-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-7-amin

^1H NMR (600 Mhz, Cloroform-*d*) δ 8,28 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,44 (d, $J = 46,9$ Hz, 2H), 4,90 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,84 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 5,8$ Hz,

2H), 4,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 425,6 (MH^+); $t_R = 0,55$ phút (Phương pháp D).

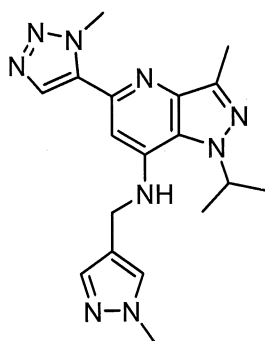
Ví dụ 168: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-oxazol-2-yl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 147 từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và tributyl(oxazol-2-yl)stannan.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 7,83 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,44 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 352 (MH^+); $t_R = 1,75$ phút (Phương pháp C).

Ví dụ 169: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(3-metyl-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

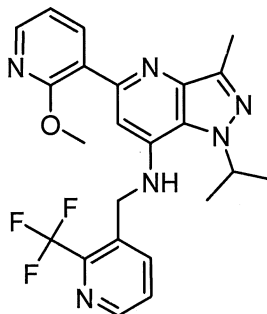


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 147 từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-metyl-5-(tributylstannyl)-1*H*-1,2,3-triazol.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 7,93 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,65 (brs, 1H), 4,48 (s, 3H), 4,39 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H),

3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366 (MH^+); $t_R = 1,69$ phút (Phương pháp C).

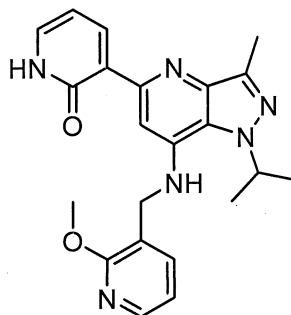
Ví dụ 170: 1-isopropyl-5-(2-metoxi-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ [2-(triflometyl)-3-pyridyl]methanamin, axit (2-metoxypyridin-3-yl)boronic và 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,67 (d, $J = 4,0$ Hz 1H), 8,20 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz 1H), 8,15 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz 1H), 7,99 (d, $J = 7,6$ Hz 1H), 7,50 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz 1H), 7,01 (dd, $J = 5,2, 7,6$ Hz 1H), 6,90 (s, 1H), 5,07 (brs, 1H), 4,86-4,89 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 457 (MH^+); $t_R = 1,89$ phút (Phương pháp A).

Ví dụ 171: 3-[1-isopropyl-7-[(2-metoxi-3-pyridyl)metyl]amino]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on

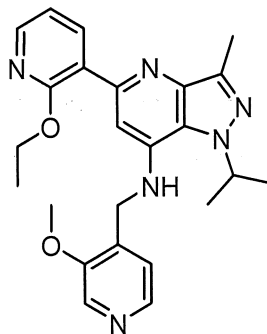


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (2-metoxypyridin-3-yl)methanamin và axit (2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)boronic.

1H NMR (DMSO-*d*₆, 400 Mhz): δ 11,73 (brs, 1H), 8,27 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 6,88 (dd, J

= 4,2, 7,2 Hz, 1H), 6,75-6,67 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 405 (MH^+); $t_R = 1,95$ phút (Phương pháp C).

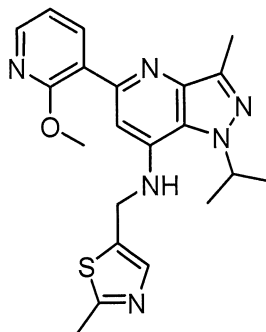
Ví dụ 172: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (3-metoxy-4-pyridyl)methanamin và axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic.

1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 5,02 (brs, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,35 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH^+); $t_R = 1,47$ phút (Phương pháp A).

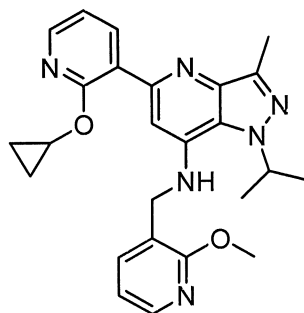
Ví dụ 173: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29 từ 1-isopropyl-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 2-metylthiazol-5-carbaldehyt.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,20-8,18 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 4,88-4,77 (m, 2H), 4,77-4,68 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 409 (MH^+); $t_R = 1,66$ phút (Phương pháp A).

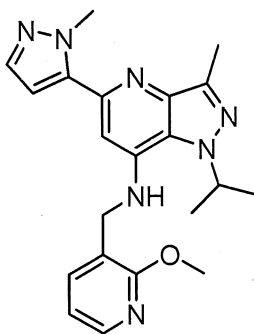
Ví dụ 174: 5-(2-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (2-metoxypyridin-3-yl)methanamin và 2-xyclopropoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,23 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Hz, 1H), 5,11 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,86 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,39 – 4,34 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,79 – 0,76 (m, 2H), 0,63 – 0,60 (m, 2H). LC-MS (m/z) 445,5 (MH^+); $t_R = 0,6$ phút (Phương pháp D).

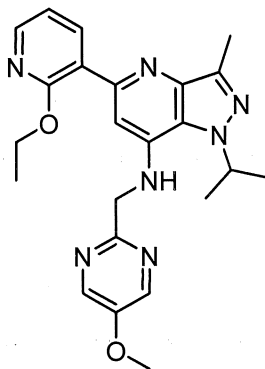
Ví dụ 175: 1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (2-metoxypyridin-3-yl)methanamin và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,15 (dd, $J = 5,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,22 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,84 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 392,5 (MH^+); $t_R = 0,49$ phút (Phương pháp D).

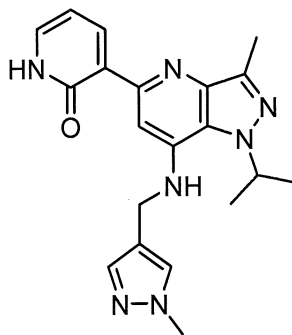
Ví dụ 176: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxypyrimidin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (5-metoxypyrimidin-2-yl)methanamin và axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,48 (s, 2H), 8,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 4,8, 6,8$ Hz, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH^+); $t_R = 2,15$ phút (Phương pháp C).

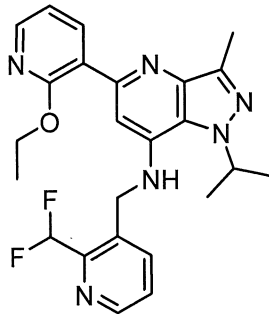
Ví dụ 177: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]amino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-diclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin và axit (2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)boronic.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,90-7,75 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,47 (brs, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 378 (MH⁺); t_R = 1,71 phút (Phương pháp C).

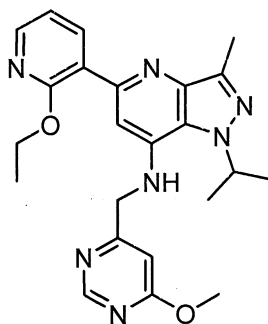
Ví dụ 178: *N*-[[2-(điflometyl)-3-pyridyl]metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (2-(điflometyl)pyridin-3-yl)methanamin và axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,58 (d, J =4,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, J =7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J =4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J =8,0, 5,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1 H), 7,00 (dd, J =7,2, 4,8 Hz, 1H), 6,80 (t, J =54,8 Hz, 1H), 4,97 - 4,82 (m, 4 H), 4,33 (q, J =6,8 Hz, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 1,64 (d, J =6,4 Hz, 6 H), 1,21 (t, J =6,8 Hz, 3 H) LC-MS (m/z) 453,1 (MH⁺); t_R = 1,98 phút (Phương pháp A).

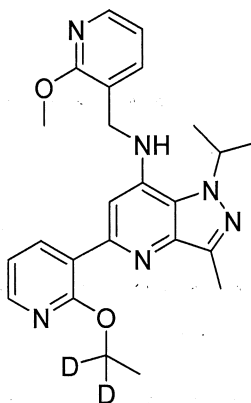
Ví dụ 179: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrimidin-4-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (6-metoxypyrimidin-4-yl)methanamin và axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,82 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 5,2, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,01 (brs, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H) LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH⁺); *t_R* = 1,9 phút (Phương pháp A).

Ví dụ 180: 5-(2-(etoxy-1,1-*d*₂)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

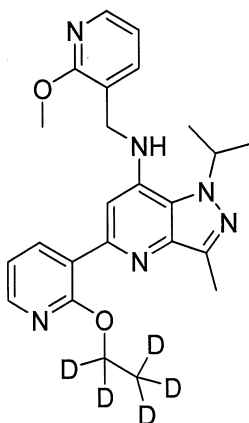


Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5-bromo-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 2-(etoxy-1,1-*d*₂)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)pyridin.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,24 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 8,12-8,15 (m, 2H), 7,59 (ddt, *J* = 7,2, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,6 Hz,

1H), 4,50 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,29 (s, 3H). LC-MS (m/z) 435,6 (MH^+); $t_R = 0,61$ phút (Phương pháp D).

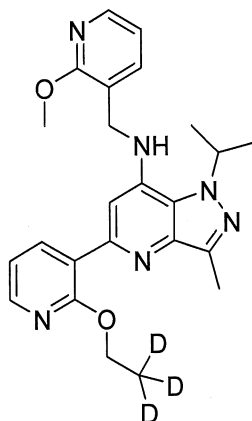
Ví dụ 181: 5-(2-(etoxy- d_5)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5-bromo-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 2-(etoxy- d_5)-3-(4,4,5,5,-tetrametyl-1,3,2-đioxaboran-2yl)pyridin.

1H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,24 (ddd, $J = 7,4, 2,0, 0,7$ Hz, 1H), 8,12-8,15 (m, 2H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Hz, 1H), 5,10 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,87 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 438,6 (MH^+); $t_R = 0,6$ phút (Phương pháp D).

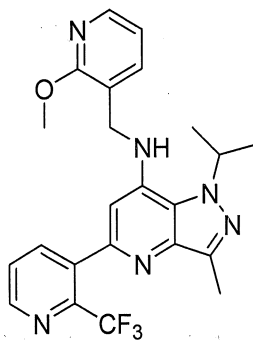
Ví dụ 182: 5-(2-(etoxy-2,2,2- d_3)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5-bromo-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 2-(etoxy-2,2,2-*d*₃)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaboran-2yl)pyridin.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,24 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,12-8,16 (m, 2H), 7,59 (ddd, *J* = 7,3, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 436,6 (MH⁺); t_R = 0,6 phút (Phương pháp D).

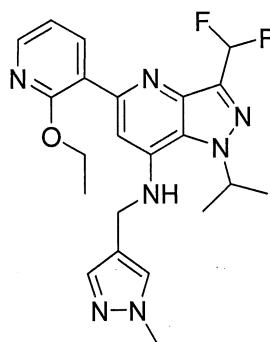
Ví dụ 183: 1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-5-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5-bromo-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và axit (2-(triflometyl)pyridin-3-yl)boronic.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,73 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,29 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 457,5 (MH⁺); t_R = 0,56 phút (Phương pháp D).

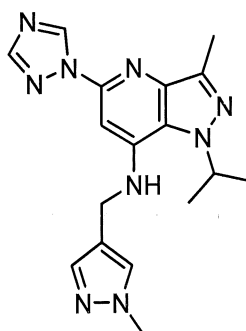
Ví dụ 184: 3-(điflometyl)-5-(2-etoxy-2,2,2-*d*₃-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Gài dung dịch của 7-clo-3-(điflometyl)-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (3,0 mg, 6,5 μ mol), (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin (29,0 mg, 0,26 mmol) trong NMP (0,22 ml) trong lọ kín trong bể dầu ở nhiệt độ 155°C và khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat (20 ml) và nước (2×15 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (10 ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Sắc ký nhanh trên silicagel (gradient rửa giải từ heptan đến etyl axetat) tạo ra 3-(điflometyl)-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,33 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 54,1$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 4,82 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 442,6 (MH^+); $t_R = 0,55$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 185: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

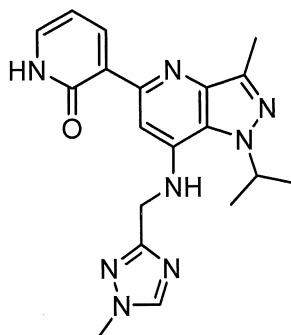


Khuấy hỗn hợp của 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (50 mg, 0,14 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (19 mg, 0,28 mmol), Cs_2CO_3 (135 mg, 0,41 mmol) N_1, N_2 -đimetyletan-1,2-điamin (2 mg,

0,028 mmol), iot đồng; tetrabutylamoni; điodua (30 mg, 0,027 mmol) trong đimetylaxetamit (2 ml) ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ trong hộp có bao. Sau khi lọc, cô dịch lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 9,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,76 - 4,73 (m, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: *t_R* = 1,88 min (Phương pháp B), *m/z* = 352,1 [M + H]⁺.

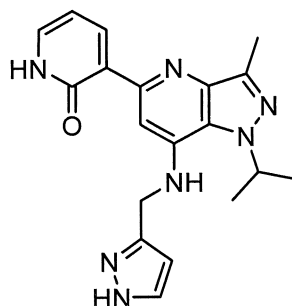
Ví dụ 186: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29 từ 3-(7-amino-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)pyridin-2(1*H*)-on và 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,24-8,22 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,00-5,94 (m, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 379,1 (MH⁺); *t_R* = 1,56 phút (Phương pháp B).

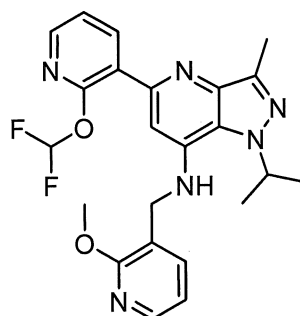
Ví dụ 187: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-(1*H*-pyrazol-3-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29 từ 3-(7-amino-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)pyridin-2(1*H*)-on và 1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt.

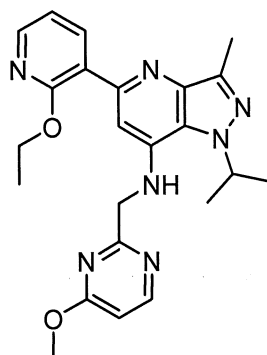
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 Mhz): δ 12,63 (brs, 1H), 11,73 (brs, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,82-7,47 (m, 3H), 6,62-6,51 (m, 1H), 6,32-6,21 (m, 2H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 364 (MH^+); $t_R = 1,79$ phút (Phương pháp C).

Ví dụ 188: 5-[2-(điflometoxy)-3-pyridyl]-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxypyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-đibromo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (2-metoxypyridin-3-yl)methanamin và axit (2-(điflometoxy)pyridin-3-yl)boronic. ^1H NMR (Cloroform- d , 600 Mhz) δ 8,38 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, ^1H), 8,19 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, ^1H), 8,12 (dd, $J = 5,1, 1,9$ Hz, ^1H), 7,64 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, ^1H), 7,60 (t, $J = 73,1$ Hz, ^1H), 7,24 (dd, $J = 7,5, 4,8$ Hz, ^1H), 7,05 (s, ^1H), 6,90 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Hz, ^1H), 5,27 (t, $J = 6,0$ Hz, ^1H), 4,87 (hept, $J = 6,5$ Hz, ^1H), 4,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 455,6 (MH^+); $t_R = 0,57$ phút (Phương pháp D).

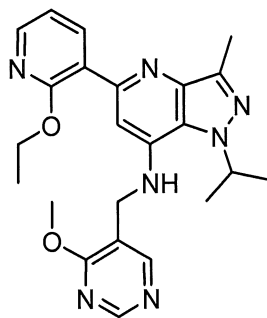
Ví dụ 189: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypyrimidin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (4-metoxypyrimidin-2-yl)methanamin và axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 2,0$, 7,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,0$, 4,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8$, 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,35 (brs, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) LC-MS (m/z) 434,2 (MH^+); $t_R = 1,75$ phút (Phương pháp A).

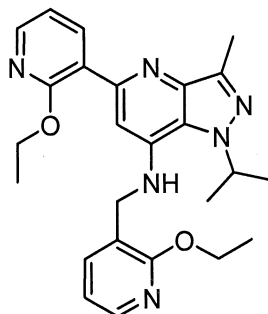
Ví dụ 190: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypyrimidin-5-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 165 từ 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 5-(bromometyl)-4-metoxypyrimidin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 2,0$, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 2,0$, 4,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 4,8$, 7,2 Hz, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,44 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH^+); $t_R = 1,57$ phút (Phương pháp A).

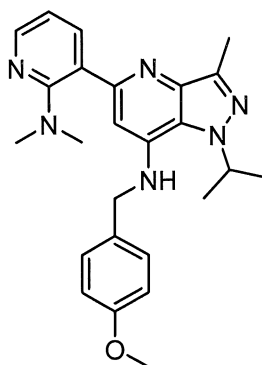
Ví dụ 191: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-etoxy-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (2-etoxy-3-pyridin-3-yl)methanamin và axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic.

¹H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,26-8,24 (m, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 5,08 (brs, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 4H), 4,41 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447,2 (MH^+); $t_R = 1,9$ phút (Phương pháp A).

Ví dụ 192: 5-[2-(đimetylamin)-3-pyridyl]-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypheyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

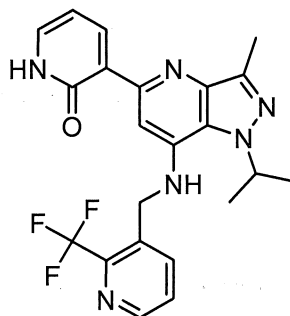


Bổ sung 5-(2-flopyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymetyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (310 mg, 0,77 mmol) vào dung dịch của NaH (183 mg, 4,59 mmol, 60% khối lượng/khối lượng) trong THF (4 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Bổ sung đimetylamin hydroclorua (156 mg, 1,91 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở 70 °C trong thời gian 16 giờ. Bổ sung nước (3 ml) và rót hỗn hợp vào dung dịch trong nước, bão hòa của NaHCO₃. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (20 ml $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ

kết hợp bằng nước muối (20 ml), làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh với heptan:ethyl axetat = từ 1:0 đến 0:1 để tạo ra 5-(2-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

^1H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,19 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,82 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,83 – 4,79 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 1,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 431,2 (MH^+); $t_R = 0,42$ phút (Phương pháp D).

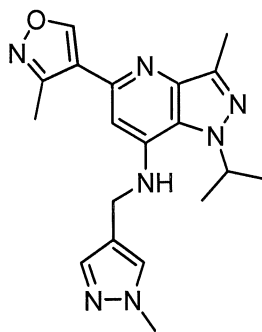
Ví dụ 193: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-điclo-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin, (2-(triflometyl)pyridin-3-yl)methanamin và axit (2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,64 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,59-6,56 (m, 1H), 6,06 (brs, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 443 (MH^+); $t_R = 1,87$ phút (Phương pháp C).

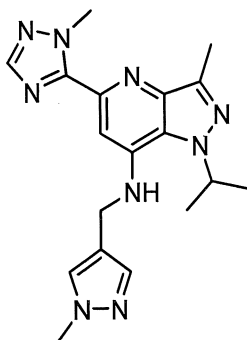
Ví dụ 194: 1-isopropyl-3-metyl-5-(3-metylisoxazol-4-yl)-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isoxazol.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ = 8,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,38 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366,1 (MH^+); t_R = 1,61 phút (Phương pháp C).

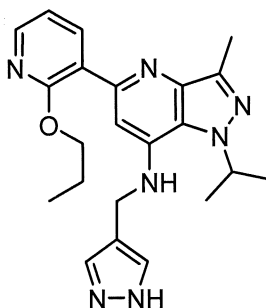
Ví dụ 195: 1-isopropyl-3-metyl-5-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Khuấy hỗn hợp của 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (0,15 g, 0,41 mmol), 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol (103 mg, 1,24 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg, 0,021 mmol), Ru-Phos (2-điisopropoxybiphenyl) (19 mg, 0,041 mmol), K_2CO_3 (171 mg, 1,24 mmol) và axit 2,2-đimetylpropanoic (21 mg, 0,21 mmol) trong xylen (15 ml) ở 140°C trong thời gian 12 giờ dưới N_2 . Cô hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phân cận bằng TLC điều chế (SiO_2 , etyl axetat/MeOH = 10:1) và HPLC điều chế để tạo ra 1-isopropyl-3-metyl-5-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform- d_3 ; 400 Mhz): δ 7,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,44 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,59 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H). LC-MS (m/z) 366,1 (MH^+); t_R = 1,72 phút (Phương pháp C).

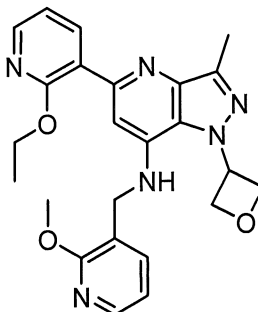
Ví dụ 196: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)- N -(1H-pyrazol-4-ylmetyl)pyrazolo[4,3- b]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29 từ 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3- b]pyridin-7-amin và 1-trityl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 Mhz): δ 8,27 (dd, $J=7,2$, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, $J=4,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (dd, $J=7,6$, 5,2 Hz, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,52 (brs, 1H), 4,45 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,6 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H), 1,04 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH^+); t_R = 1,66 phút (Phương pháp A).

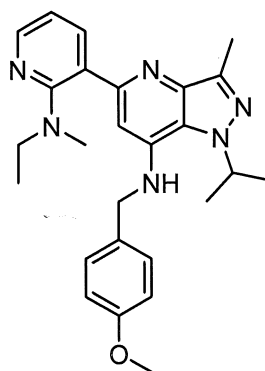
Ví dụ 197: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)- N -[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3- b]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 1 từ 5,7-đibromo-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3- b]pyridin, (2-metoxy-3-pyridyl)methanamin và axit (2-etoxy-3-pyridyl)boronic.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 400 Mhz): δ 8,27 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 6,4$ Hz 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,15 (brs, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 5,26-5,22 (m, 2H), 5,18-5,15 (m, 2H), 4,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,42 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H) 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447 (MH^+); $t_R = 1,89$ phút (Phương pháp C).

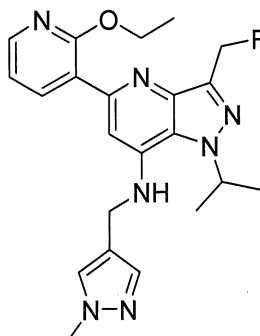
Ví dụ 198: 5-(2-(etyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 192 từ 5-(2-flopyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxymethyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và metylethanamin.

^1H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,20 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84 – 6,80 (m, 2H), 4,79 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 0,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 445,6 (MH^+); $t_R = 0,53$ phút (Phương pháp D).

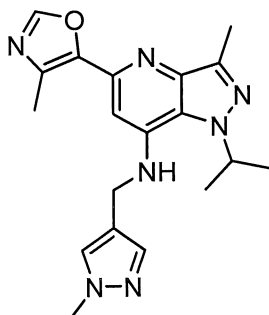
Ví dụ 199: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Gài dung dịch của 7-clo-5-(2-etoxyppyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (2,0 mg, 5,7 μ mol), (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin (30,0 mg, 0,27 mmol) trong NMP (0,2 ml) trong lọ kín vào trong bể dầu ở nhiệt độ 155°C. Sau 20 giờ bổ sung (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamin (30,0 mg, 0,27 mmol) và gia nhiệt dung dịch ở nhiệt độ 155°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat (25 ml) và nước (3 $\times$ 20 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (25 ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/etyl axetat) để tạo ra 5-(2-etoxyppyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 Mhz) δ 8,21 – 8,15 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 49,2 Hz, 2H), 5,28 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 424,6 (MH⁺); *t_R* = 0,5 phút (Phương pháp D).

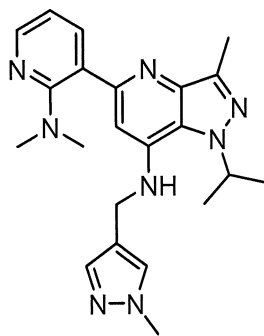
Ví dụ 200: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Khuấy hỗn hợp của 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (0,15 g, 0,41 mmol), 4-metyloxazol (103 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,021 mmol), Ru-Phos (19 mg, 0,041 mmol), K₂CO₃ (171 mg, 1,2 mmol) và axit 2,2-đimetylpropanoic (17 mg, 0,17 mmol) trong toluen (15 ml) ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 12 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat = 0:1) và HPLC điều chế để tạo ra 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

^1H NMR (Cloroform-*d*,; 400 Mhz): δ 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,78-4,72 (m, 2H), 4,43 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H). LC-MS (m/z) 366 (MH^+); $t_R = 1,6$ phút (Phương pháp C).

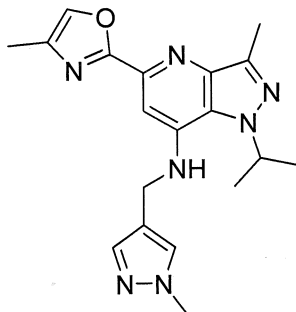
Ví dụ 201: 5-[2-(đimetylamin)-3-pyridyl]-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 29 từ 5-(2-(đimetylamin)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt. ^1H NMR (Cloroform-*d*, 600 Mhz) δ 8,22 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, ^1H), 7,83 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, ^1H), 7,54 (s, ^1H), 7,40 (s, ^1H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 4,77 (hept, $J = 6,6$ Hz, ^1H), 4,58 (t, $J = 4,7$ Hz, ^1H), 4,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

LC-MS (m/z) 405,6 (MH^+); $t_R = 0,34$ phút (Phương pháp D).

Ví dụ 202: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin

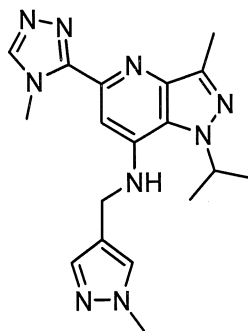


Khuấy hỗn hợp của 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (100 mg, 0,28 mmol), 4-metyloxazol (46 mg, 0,55 mmol), XPHOS-Pd-G3 ((2-đi-xyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat) (12 mg, 0,014 mmol),

t-BuOK (93 mg, 0,83 mmol) trong đimetylaxetamit (5 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ dưới N₂. Cô hỗn hợp trong chân không. Tinh chế phân cực bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat=0:1) và HPLC điều chế để tạo ra 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin.

¹H NMR (Cloroform-*d*,; 400 Mhz): δ 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,44 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366,1 (MH⁺); t_R = 1,74 phút (Phương pháp C).

Ví dụ 203: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin



Được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả đối với ví dụ 195 từ 5-bromo-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin và 4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol.

¹H NMR (CDCl₃ 400Mhz): δ 8,18 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,44 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366,1 (MH⁺); t_R = 1,65 phút (Phương pháp B).

Thử nghiệm in vitro

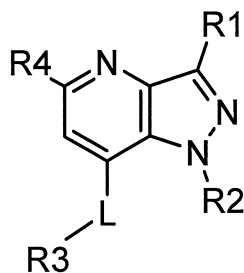
Thử nghiệm ức chế PDE1

Tiến hành các thử nghiệm PDE1A, PDE1B và PDE1C như sau: các thử nghiệm được thực hiện trong các mẫu 60 μ l có chứa lượng cố định của enzym PDE1 (đủ để chuyển hóa 20–25% cơ chất nucleotit vòng), chất đệm (50 mM HEPES độ pH 7,6; 10 mM MgCl₂; Tween20 0,02 %), 0,1 mg/ml BSA, 15 nM cAMP được gắn nhãn triti và

các hàm lượng thay đổi của các chất ức chế. Khởi đầu các phản ứng bằng cách bổ sung cơ chất nucleotit vòng, và để cho phản ứng diễn ra trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi làm dừng bằng cách trộn với 20 μ l (0,2 mg) hạt SPA ytri silicat (PerkinElmer). Để các hạt này đông lại trong thời gian 1 giờ trong tối trước khi đếm trên đĩa trong máy đếm Wallac 1450 Microbeta. Chuyển đổi tín hiệu đo được thành hoạt tính tương đối so với đối chứng không bị ức chế (100%) và tính giá trị IC_{50} bằng cách sử dụng XIFit (mẫu 205, IDBS).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

L được chọn từ nhóm gồm có NH, CH₂, S và O;

R1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, C₁-C₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₅ floalkyl và C₃-C₅ xycloalkyl đơn vòng no;

R2 được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng no, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl; tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có metyl, flo, hydroxy, xyano và metoxy;

R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là metyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

L là CH₂ và R3 là NH mà được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyraziny, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

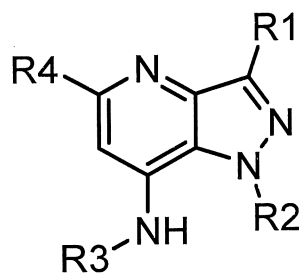
L là CH₂ và R3 là NH mà được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ floalkyl, C₁-C₃ floalkoxy và C₁-C₃ alkoxy;

R4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyridonyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ đoterialkyl, C₁-C₃ floalkoxy, xyclopropyloxy, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ đoterialkoxy và -N-R5R6 trong đó mỗi R5 và R6 độc lập được chọn từ H, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ đoterialkyl; hoặc

R4 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ đoterialkyl, C₁-C₃ floalkoxy, xyclopropyloxy, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ đoterialkoxy và -N-R5R6 trong đó mỗi R5 và R6 độc lập được chọn từ H, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ đoterialkyl; hoặc

R4 là dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh, tất cả chúng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl; và muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (Ib)



(Ib)

trong đó:

R1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, C₁-C₅ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và C₃-C₅ xycloalkyl đơn vòng no;

R2 được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng no, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl; tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có metyl, flo, hydroxy, xyano hoặc metoxy;

R3 là metyl được thế bằng phenyl, pyridonyl hoặc pyridinyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, C₁-C₃ alkyl và metoxy; hoặc

R3 là metyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ floalkyl; hoặc

R3 là etyl được thế bằng phenyl, pyridonyl hoặc pyridinyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, C₁-C₃ alkyl và metoxy; hoặc

R3 là etyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ floalkyl;

R4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyridonyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ alkoxy; hoặc

R4 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ floalkyl;

và muối được dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó L là NH.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R2 được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng no, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, tất cả chúng không được thế.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 3 đến 4, trong đó R3 là methyl hoặc ethyl được thế bằng phenyl, pyridonyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều methyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R3 là methyl hoặc ethyl được thế bằng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều methyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R4 là phenyl, pyridinyl hoặc pyridonyl, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một lần bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ alkoxy.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R4 là heteroaryl có 5 cạnh mà được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ floalkyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6 hoặc 8, trong đó heteroaryl có 5 cạnh này được chọn từ thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl và thiadiazolyl và thiophenyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 3 đến 7, trong đó R4 là dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh, tất cả chúng có thể được thế tùy ý một lần bằng phần tử thế được chọn từ oxo, C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có:
 - 1: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
 - 2: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-methylthiazol-2-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
 - 3: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
 - 4: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(2-metyloxazol-5-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
 - 5: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-N-[(2-methyltriazol-4-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 6: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 7: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 8: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 9: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 10: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 11: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 12: 1-xyclopropyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 13: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-propyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 14: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 15: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-metyl-*N*-(1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin (triệt quang);
- 15a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-metyl-*N*-(1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 15b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-metyl-*N*-(1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 16: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 17: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 18: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 19: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 20: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(thiazol-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 21: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 22: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-pyridin-4-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 23: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(*m*-tolylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 24: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(*p*-tolylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 25: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 26: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-etyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 27: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 28: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1,3-dimetyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 29: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 30: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 31: 5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 32: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 33: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 34: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-3-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 35: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 36: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-2-thienyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 37: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 38: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyloxazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 39: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 40: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 41: *N*-benzyl-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 42: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metylisoxazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 43: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 44: *N*-[(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 45: 3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on;

- 46: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((2-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 47: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 48: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-etyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 49: 3-(1-isopropyl-3-metyl-7-(((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-metylpyridin-2(1*H*)-on;
- 50: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((4-metyloxazol-2-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 51: *N*-((1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 52: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 53: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 54: *N*-[(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 55: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 56: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 57: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 58: 5-(2-etoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin 2,2,2-trifloaxetat;
- 59: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 60: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 61: 5-(1,3-dimetylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 62: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 63: 1-isopropyl-5-(2-metoxypheñyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 64: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-phenylpyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 65: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-metyl-3-thienyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 66: 5-(1,5-dimetylpyrazol-4-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 67a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 67b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-^N-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 68a: (*R*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 68b: (*S*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 69: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 70: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 71: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 72: 5-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]oxymetyl]-2-metyl-oxazol;
- 73: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrimidin-4-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 74: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 75: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylpyrimidin-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 76: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(pyrazin-2-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 77: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 78: 4-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on;
- 79: 5-(2-(etylamino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 81: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 82: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 83: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-flopyrimidin-2-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 84: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 85: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 86: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 87: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 88: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxypheñyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 89: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flophenyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 90: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 91: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 92: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 93: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 94: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 95: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 96: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-*N*-[(6-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 97: 5-(2-isopropoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 98: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 99: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(2*H*-tetrazol-5-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 100: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(2-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 101: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(6-metyl-2-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 102: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxo-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 103: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 104: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxo-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 105: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylpyrimidin-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 106: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxo-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 107: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 108: 3-[[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl]amino]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on;
- 109: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(1-etylpyrazol-4-yl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 110: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-propylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 111: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxo-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 112: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxo-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 113: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-4-yl)metyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

114: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

115: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(3-pyridylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

116: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(6-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

117: *N*-[[6-(điflometyl)-3-pyridyl)metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

118: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxy-2-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

119: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

120: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

121: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

122: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

123: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

124: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

125a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

125b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

126a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

126b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

127a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

127b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(2-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

128a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

128b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

129a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

129b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

130a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ylmetyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

130b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ylmetyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

131a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

131b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

132a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

132b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

133a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

133b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metyloxazol-5-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

134a: (*R*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

134b: (*S*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

135a: (*R*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

135b: (*S*)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

136: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

137: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

138: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

139: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1-[1-metylpropyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

140: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

141: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

142: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

143: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

144a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

144b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

145: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

146: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

147: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-thiazol-2-yl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

148: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(5-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

149: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

150: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-metyl-oxazolidin-2-on;

- 151: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on;
- 152: 1-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]azetidin-2-on;
- 153: 1-tert-butyl-3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]imidazolidin-2-on;
- 154: 1-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]pyrolidin-2-on;
- 155: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-4-methyl-oxazolidin-2-on;
- 156: 4-etyl-3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]oxazolidin-2-on;
- 157: *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)methyl]-5-metoxy-pyridin-3-amin;
- 158: *N*-[[5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-yl)methyl]-1-methyl-1,2,4-triazol-3-amin;
- 159: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-7-[2-(5-metoxy-3-pyridyl)etyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;
- 160: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-7-[2-(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;
- 161: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 162: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 163: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-*N*-[(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 164: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methylpyrazol-4-yl)methylsulfanyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin;

- 165: *N*-[[1-(diflometyl)pyrazol-4-yl]metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 166: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[[5-(flometyl)isoxazol-3-yl]metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 167: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[[3-(flometyl)isoxazol-5-yl]metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 168: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-oxazol-2-yl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 169: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(3-metyltriazol-4-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 170: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 171: 3-[1-isopropyl-7-[(2-metoxy-3-pyridyl)metylamino]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 172: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxy-4-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 173: 1-isopropyl-5-(2-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 174: 5-(2-xyclopropoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 175: 1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 176: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(5-metoxypyrimidin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 177: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[(1-metylpyrazol-4-yl)metylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 178: *N*-[[2-(diflometyl)-3-pyridyl]metyl]-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 179: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrimidin-4-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 180: 5-(2-(etoxy-1,1-d₂)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 181: 5-(2-(etoxy-d₅)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 182: 5-(2-(etoxy-2,2,2-d₃)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 183: 1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-5-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 184: 3-(diflometyl)-5-(2-etoxy-3-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 185: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 186: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-[(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methylamino]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 187: 3-[1-isopropyl-3-methyl-7-(1*H*-pyrazol-3-ylmethylamino)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 188: 5-[2-(diflometoxy)-3-pyridyl]-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 189: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 190: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 191: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-etoxy-3-pyridyl)methyl]-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 192: 5-[2-(dimethylamino)-3-pyridyl]-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxyphenyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 193: 3-[1-isopropyl-3-metyl-7-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metylaminopyrazolo[4,3-*b*]pyridin-5-yl]-1*H*-pyridin-2-on;
- 194: 1-isopropyl-3-metyl-5-(3-metylisoxazol-4-yl)-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 195: 1-isopropyl-3-metyl-5-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 196: 1-isopropyl-3-metyl-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 197: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 198: 5-(2-(etyl(metyl)amino)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-(4-metoxybenzyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 199: 5-(2-etoxy-pyridin-3-yl)-3-(flometyl)-1-isopropyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 200: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 201: 5-[2-(đimetylamin)-3-pyridyl]-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 202: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(4-metyloxazol-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 203: 1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metylpyrazol-4-yl)metyl]-5-(4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

và muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có:

- 6: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(1-metyltriazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 7: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 21: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metylimidazol-4-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 29: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metylthiazol-2-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 32: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(2-metylthiazol-5-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 39: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 47: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 50: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[(4-metyloxazol-2-yl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 56: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 57: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 67a: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 67b: (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metylpyrazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 77: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-metyl-*N*-[[2-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 82: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxypyrazin-2-yl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 85: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flo-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 86: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxy-3-pyridyl)metyl]-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

- 88: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(2-metoxyphenyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 89: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-flophenyl)methyl]-1-isopropyl-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 90: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 92: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(4-metoxy-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 94: 1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 100: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 101: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[(6-methyl-2-pyridyl)methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 107: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-3-methyl-*N*-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]methyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 111: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(6-metoxy-3-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 113: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-*N*-[(2-methylthiazol-4-yl)methyl]-1-(oxetan-3-yl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 118: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-isopropyl-*N*-[(3-metoxy-2-pyridyl)methyl]-3-methyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 119: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;
- 120: (*R*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc (*S*)-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-3-methyl-1-[1-methylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

135a: *(R)*-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

135b: *(S)*-3-metyl-1-[1-metylpropyl]-5-(2-propoxy-3-pyridyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

136: *(R)*-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc *(S)*-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

137: *(R)*-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc *(S)*-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

140: *(R)*-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc *(S)*-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

141: *(R)*-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin hoặc *(S)*-5-(2-etoxy-3-pyridyl)-1-[1-metylpropyl]-*N*-[(1-metyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

180: 5-(2-(etoxy-1,1- d_2)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

181: 5-(2-(etoxy- d_5)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

182: 5-(2-(etoxy-2,2,2- d_3)pyridin-3-yl)-1-isopropyl-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

191: 5-(2-etoxy-3-pyridyl)-*N*-[(2-etoxy-3-pyridyl)metyl]-1-isopropyl-3-metyl-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-7-amin;

và muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này.

13. Dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá dược được dụng.