(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) **1-0037248**

(51)[7] **C07D 401/12**; A61K 31/444; A61K 31/4725; A61K 31/538; A61P 35/00; C07D 495/04; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 417/14; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 491/04; A61K 31/4439; C07D 401/14

(13) **B**

(21) 1-2019-03675
(22) 20/12/2017
(86) PCT/US2017/067516 20/12/2017
(87) WO 2018/119036 28/06/2018
(30) 62/437,384 21/12/2016 US
(45) 25/10/2023 427
(43) 25/11/2019 380A

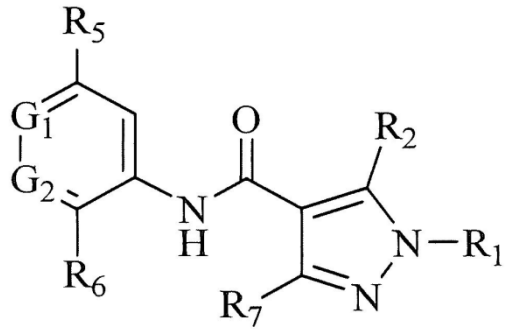
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse (BE)

(72) LU, Tianbao (US); ALLISON, Brett Douglas (US); BARBAY, Joseph Kent (US); CONNOLLY, Peter J. (US); CUMMINGS, Maxwell David (CA); DIELS, Gaston (BE); EDWARDS, James Patrick (US); KREUTTER, Kevin D. (US); PHILIPPAR, Ulrike (DE); SHEN, Fang (US); THURING, Johannes Wilhelmus John Fitzgerald (NL); WU, Tongfei (BE); BERTHELOT, Didier Jean-Claude (FR).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DẪN XUẤT PYRAZOL LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN CHUYỂN VỊ U LYMPHO MÔ BẠCH HUYẾT LIÊN KẾT VỚI NIÊM MẠC 1 VÀ DƯỢC PHẨM BAO GỒM CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất, dược phẩm và quy trình điều chế hợp chất để điều trị bệnh, hội chứng, tình trạng và chứng rối loạn chịu ảnh hưởng bởi sự điều hòa protein chuyển vị u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc 1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1 - MALT1). Việc điều hòa MALT1 có tác dụng đối với các bệnh, hội chứng, tình trạng và chứng rối loạn này.



Công thức (I)
trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_5, G_1, và G_2 được định nghĩa trong bản mô tả này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới, đó là các chất ức chế MALT1 (protein chuyển vị u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc 1). Các hợp chất này có thể hữu ích trong điều trị bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn, đặc biệt là bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến MALT1, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư và miễn dịch. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất này, đề cập đến các quy trình điều chế các hợp chất và các dược phẩm này, và đề cập đến các hợp chất hoặc các dược phẩm này dùng để điều trị bệnh ung thư và các loại bệnh, hội chứng, rối loạn hoặc tình trạng tự miễn liên quan đến các chất ức chế MALT1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

MALT1 (protein chuyển vị u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc 1-mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1) là chất trung gian chính của đường phát tín hiệu NF_KB cổ điển. MALT1 là paracaspase duy nhất của con người, chất này truyền tín hiệu từ thụ thể tế bào B (BCR) và thụ thể tế bào T (TCR). MALT1 là tiểu phần hoạt động của phức hợp CBM được hình thành khi hoạt hóa thụ thể. Phức hợp CBM bao gồm nhiều tiểu phần gồm ba protein: CARD11 (thành viên họ miền tuyển mộ caspase 11), BCL10 (CLL tế bào B/u lympho 10) và MALT1. MALT1 ảnh hưởng đến sự phát tín hiệu NF_KB theo hai cơ chế: trước hết, MALT1 hoạt động như protein giàn giáo và tuyển mộ protein phát tín hiệu NF_KB như TRAF6, TAB-TAK1 hoặc NEMO-IKKα/β; và thứ hai, MALT1, với vai trò là proteaza xystein, sẽ phân cắt và từ đó làm bất hoạt các chất điều hòa âm tính của sự phát tín hiệu NF_KB, như RelB, A20 hoặc CYLD. Điểm cuối tối ưu của hoạt tính của MALT1 là sự chuyển vị nhân của phức hợp yếu tố phiên mã NF_KB và sự hoạt hóa việc phát tín hiệu NF_KB (Jaworski và cộng sự, Cell Mol Life Science (Ngành sinh học tế bào và phân tử), 2016. 73, 459-473).

Sự hoạt hóa cơ định việc phát tín hiệu NF_KB là dấu hiệu của ABC-DLBCL (ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán thuộc phân nhóm giống như tế bào B được hoạt hóa), là dạng DLBCL mạnh hơn. DLBCL là dạng thường gặp nhất của ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin (NHL), chiếm khoảng 25% ca ung thư hạch bạch huyết, trong khi đó, ABC-DLBCL chiếm khoảng 40% trong số các ca DLBCL. Sự hoạt hóa đường NF_KB được điều khiển bởi các đột biến gồm thành phần phát tín hiệu, như CD79A/B, CARD11, MYD88 hoặc A20, ở các bệnh nhân ABC-DLBCL (Staudt, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010, 2; Lim và cộng sự, Immunol Rev (Tạp chí miễn dịch học) 2012, 246, 359-378).

Việc sử dụng các chất ức chế BTK, ví dụ Ibrutinib, đã cung cấp bằng chứng lâm sàng rằng việc ức chế phát tín hiệu NF_KB ở ABC-DLBCL là có hiệu quả. MALT1 là hạ nguồn của BTK trong đường phát tín hiệu NF_KB và chất ức chế MALT1 có thể nhắm đích các bệnh nhân ABC-DLBCL không đáp ứng với Ibrutinib, chủ yếu là các bệnh nhân có đột biến CARD11, cũng như điều trị bệnh nhân kháng tập nhiễm với Ibrutinib.

Các chất ức chế hợp chất dò phân tử nhỏ của proteaza MALT1 đã chứng minh hiệu lực ở các mẫu tiền lâm sàng mắc ABC-DLBCL (Fontan và cộng sự, Cancer Cell (Tế bào ung thư) 2012, 22, 812-824; Nagel và cộng sự, Cancer Cell (Tế bào ung thư) 2012, 22, 825-837). Điều thú vị là vị trí xúc tác cộng hóa trị và chất ức chế dị lập thể đối với chức năng proteaza MALT1 đã được mô tả, cho thấy rằng các chất ức chế proteaza này có thể hữu ích khi được sử dụng làm dược chất (Demeyer và cộng sự, Trends Mol Med (Xu hướng trong y học phân tử) 2016, 22, 135-150).

Sự chuyển vị nhiễm sắc thể tạo ra protein sinh ung của dung hợp API2-MALT1 là đột biến phổ biến nhất được xác định trong u lympho MALT (mô bạch huyết liên kết với niêm mạc). API2-MALT1 là chất hoạt hóa hiệu lực của đường NF_KB (Rosebeck và cộng sự, World J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học thế giới) 2016, 7, 128-137). API2-MALT1 bắt chước thụ thể TNF liên kết với phối tử, thúc đẩy quá trình ubiquitin hóa phụ thuộc TRAF2 đối với RAF1, chất này hoạt động như

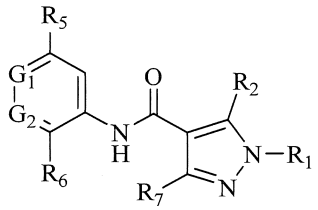
một giàn giáo để hoạt hóa sự phát tín hiệu NF_KB hợp chuẩn. Ngoài ra, API2-MALT1 đã cho thấy là chúng phân cắt và tạo ra một phân đoạn ổn định, hoạt hóa cơ định của kinaza cảm ứng NF_KB (NIK), từ đó hoạt hóa đường NF_KB không hợp chuẩn (Rosebeck và cộng sự, Science (Khoa học), 2011, 331, 468-472).

Ngoài u lympho, MALT1 đã cho thấy là đóng vai trò quan trọng trong khả năng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng (Jaworski M, và cộng sự, Cell Mol Life Sci. (Ngành sinh học tế bào và phân tử) 2016). Chất ức chế proteaza MALT1 có thể làm giảm sự khởi phát và tiến triển bệnh viêm não tủy dị ứng thực nghiệm trên chuột, mẫu chuột mắc bệnh đa xơ cứng (Mc Guire và cộng sự, J. Neuroinflammation (Tạp chí Viêm tế bào thần kinh) 2014, 11, 124). Chuột biểu hiện đột biến MALT1 bất hoạt do xúc tác cho thấy sự mất tế bào B cận biên và tế bào B B1 và sự suy giảm miễn dịch tổng thể có đặc trưng là giảm hoạt hóa và giảm tăng sinh tế bào T và B. Tuy nhiên, những con chuột này cũng bị viêm tự miễn đa cơ quan tự phát khi được 9 đến 10 tuần tuổi. Người ta vẫn chưa hiểu rõ tại sao chuột biến đổi gen bất hoạt proteaza MALT1 cho thấy có sự phá vỡ dung nạp trong khi chuột bị khử gen MALT1 thông thường thì không. Một giả thuyết cho thấy sự cân bằng nội môi miễn dịch không cân bằng ở chuột biến đổi gen bất hoạt proteaza MALT1 có thể do thiếu hụt không hoàn toàn tế bào T và B nhưng thiếu hụt nghiêm trọng các tế bào điều hòa miễn dịch (Jaworski và cộng sự, EMBO J. 2014; Gewies và cộng sự, Cell Reports (Báo cáo tế bào) 2014; Bornancin và cộng sự, J. Immunology (Tạp chí miễn dịch) 2015; Yu và cộng sự, PLOS One 2015). Tương tự, thiếu MALT ở người có liên quan đến rối loạn suy giảm miễn dịch kết hợp (McKinnon và cộng sự, J. Allergy Clinic. Immunol. (Tạp chí Miễn dịch học lâm sàng và Dị ứng) 2014, 133, 1458-1462; Jabara và cộng sự, J. Allergy Clin. Immunol. (Tạp chí Miễn dịch học lâm sàng và Dị ứng) 2013, 132, 151-158; Punwani và cộng sự, J. Clin. Immunol. (Miễn dịch học phân tử) 2015, 35, 135-146). Do sự khác biệt giữa đột biến gen và ức chế dược lý, kiểu hình của chuột biến đổi gen bất hoạt proteaza MALT1 có thể không giống với bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế proteaza MALT1. Việc giảm các tế bào T ức chế miễn dịch bằng cách ức chế proteaza MALT1 có thể có lợi cho bệnh nhân ung thư do tăng khả năng miễn dịch chống ung thư.

Do đó, các chất ức chế MALT1 của sáng chế này có thể mang lại lợi ích điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư và/hoặc các bệnh miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập tới các hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm

i) naphtalen-1-yl, tùy ý được thế bằng nhóm thế flo hoặc amino;

và

ii) heteroaryl gồm chín đến mười cạnh vòng chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S; sao cho tối đa một nguyên tử khác loại là O hoặc S; trong đó heteroaryl của ii) tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ đoteri, metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, xyclopropyl, metoxymetyl, điflometyl, 1,1-đifloetyl, hyđroxymetyl, 1-hyđroxyetyl, 1-etoxyetyl, hyđroxy, metoxy, etoxy, flo, clo, bromo, metylthio, xyano, amino, metylamino, đimetylamino, 4-oxotetrahyđrofuran-2-yl, 5-oxopyroliđin-2-yl, 1,4-đioxanyl, aminocarbonyl, metylcarbonyl, metylaminocarbonyl, oxo, 1-(t-butoxycarbonyl)azetiđin-2-yl, N-(metyl)formamiđometyl, tetrahyđrofuran-2-yl, 3-hyđroxy-pyroliđin-1-yl, pyroliđin-2-yl, 3-hyđroxyazetiđinyl, azetiđin-3-yl, hoặc azetiđin-2-yl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4}alkyl, 1-metoxy-etyl, điflometyl, flo, clo, bromo, xyano, và triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, C_{1-4}alkyl, flo, clo,

bromo, metylcarbonyl, metylthio, metylsulfinyl, và metansulfonyl; hoặc, khi G_1 là N, R_3 còn được chọn từ C_{1-4}alkoxycarbonyl;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) hyđro, khi G_2 là N;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyrolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxađiazolyl, imiđazolyl, 2-amino-pyrimiđin-4-yl, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-2-yl, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-2-yl, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ oxo, C_{1-4}alkyl, carboxy, metoxycarbonyl, aminocarbonyl, hyđroxymetyl, aminometyl, (đimetylamino)metyl, amino, metoxymetyl, triflometyl, amino(C_{2-4}alkyl)amino, hoặc xyano;

vi) 1-metyl-piperiđin-4-yloxy;

vii) 4-metyl-piperazin-1-ylcarbonyl;

viii) (4-aminobutyl)aminocarbonyl;

ix) (4-amino)butoxy;

x) 4-(4-aminobutyl)-piperazin-1-ylcarbonyl;

xi) metoxycarbonyl;

xii) 5-clo-6-(metoxycarbonyl)pyriđin-3-ylaminocarbonyl;

xiii) 1,1-đioxo-isothiazoliđin-2-yl;

xiv) 3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1H-imiđazol-1-yl;

xv) 2-oxopyroliđin-1-yl;

xvi) (*E*)- (4-aminobut-1-en-1-yl-aminocarbonyl;

xvii) điflometoxy;

và

xviii) morpholin-4-ylcarbonyl;

R_5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hyđro, clo, flo, bromo, metoxy, metylsulfonyl, xyano, C_{1-4}alkyl, etynyl, morpholin-4-yl, triflometyl, hyđroxyetyl, metylcarbonyl, metylsulfinyl, 3-hyđroxy-pyroliđin-1-yl, pyroliđin-2-yl, 3-hyđroxyazetiđinyl, azetiđin-3-yl, azetiđin-2-yl, metylthio, và 1,1-đifloetyl;

hoặc R_4 và R_5 có thể cùng nhau để tạo thành 8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl, 8-clo-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl, 2-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroisoquinolin-7-yl, 4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl, 3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl, 1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl, 2,3-đihyđro-[1,4]đioxino[2,3-b]pyriđin-5-yl, 1,3-đioxolo[4,5]pyriđin-5-yl, 1-oxo-1,3-đihyđroisobenzofuran-5-yl, 2,2-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-yl, 2,3-đihyđrobenzo[b][1,4]đioxin-6-yl, 1-oxoisoinđolin-5-yl, hoặc 2-metyl-1-oxoisoinđolin-5-yl, 1*H*-inđazol-5-yl;

R_6 là hyđro, C_{1-4}alkyl, flo, 2-metoxy-etoxy, clo, xyano, hoặc triflometyl;

R_7 là hyđro hoặc flo;

miễn là hợp chất có công thức (I) không phải là

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là *2H*-1,2,3-triazol-2-yl, G_2 là N, và R_5 là hyđro;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là *1H*-imiđazol-1-yl, G_2 là N, và R_5 là clo;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là *1H*-1,2,3-triazol-1-yl, G_2 là N, và R_5 là hyđro;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là hyđro, G_2 là N, và R_5 là flo;

hợp chất trong đó R_1 quinolin-4-yl, R_2 là hyđro, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là (*2H*)-1,2,3-triazol-2-yl, G_2 là N, và R_5 là clo;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn cung cấp dược phẩm bao gồm, gồm có và/hoặc chủ yếu gồm có

chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và/hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất có công thức (I), hoặc các dạng muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn cung cấp các quy trình tạo dược phẩm bao gồm, gồm có và/hoặc chủ yếu gồm có bước pha trộn hợp chất có công thức (I), chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và/hoặc chất pha loãng dược dụng.

Sáng chế bộc lộ các phương pháp điều trị hoặc cải thiện bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn ở đối tượng, bao gồm động vật có vú và/hoặc con người, trong đó bệnh, hội chứng hoặc tình trạng, bao gồm nhưng không giới hạn trong bệnh ung thư và/hoặc bệnh miễn dịch, bị tác động bằng cách ức chế MALT1, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất bất kỳ trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều chế dược phẩm trong đó dược phẩm được điều chế để điều trị bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn như bệnh ung thư và/hoặc bệnh miễn dịch bằng cách ức chế MALT1.

Sáng chế cũng đề cập đến sự điều chế các chất dẫn xuất của pyrazol được thế có tác dụng làm chất ức chế MALT1.

Sáng chế bộc lộ các phương pháp điều trị bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn qua trung gian MALT1, được chọn từ nhóm bao gồm ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu, ung thư mô liên kết, và ung thư biểu mô, ví dụ như ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL), u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT), ung thư hạch bạch huyết vùng rìa, ung thư hạch bạch huyết tế bào T, ung thư hạch bạch huyết Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết Burkitt, đa u tủy, bạch cầu lympho bào mạn tính tế bào B (CLL), bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T, bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bạch cầu tế bào lông, bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào T, u tương bào, bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào, bệnh tăng sinh hồng cầu-bạch cầu, não (u thần kinh đệm), u nguyên bào thần kinh

đệm, ung thư vú, ung thư đại trực tràng/kết tràng, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư nội mạc, u hắc tố ác tính, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư buồng trứng, ung thư mô liên kết, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tinh hoàn, ung thư mô liên kết Ewing, ung thư mô liên kết cơ vân, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, ung thư cổ tử cung, ung thư thận, ung thư đường tiết niệu, ung thư âm hộ, ung thư thực quản, ung thư tuyến nước bọt, ung thư vòm họng, ung thư miệng má, ung thư miệng, và GIST (ung thư mô đệm dạ dày-ruột), bao gồm, gồm có và/hoặc chủ yếu gồm có bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng điều trị hữu hiệu hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả trong sáng chế.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong điều trị bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn bằng cách ức chế MALT1, trong đó bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu, ung thư mô liên kết, và ung thư biểu mô, ví dụ như ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL), u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT), ung thư hạch bạch huyết vùng rìa, ung thư hạch bạch huyết tế bào T, ung thư hạch bạch huyết Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết Burkitt, đa u tủy, bạch cầu lympho bào mạn tính tế bào B (CLL), bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T, bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bạch cầu tế bào lông, bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào T, u tương bào, bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào, bệnh tăng sinh hồng cầu-bạch cầu, não (u thần kinh đệm), u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư vú, ung thư đại trực tràng/kết tràng, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư nội mạc, u hắc tố ác tính, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư buồng trứng, ung thư mô liên kết, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tinh hoàn, ung thư mô liên kết Ewing, ung thư mô

liên kết cơ vân, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, ung thư cổ tử cung, ung thư thận, ung thư đường tiết niệu, ung thư âm hộ, ung thư thực quản, ung thư tuyến nước bọt, ung thư vòm họng, ung thư miệng má, ung thư miệng, và GIST (ung thư mô đệm dạ dày-ruột).

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn bằng cách ức chế MALT1, trong đó bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu, ung thư mô liên kết, và ung thư biểu mô, ví dụ như ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL), u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT), ung thư hạch bạch huyết vùng rìa, ung thư hạch bạch huyết tế bào T, ung thư hạch bạch huyết Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết Burkitt, đa u tủy, bạch cầu lympho bào mạn tính tế bào B (CLL), bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T, bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bạch cầu tế bào lông, bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào T, u tương bào, bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào, bệnh tăng sinh hồng cầu-bạch cầu, não (u thần kinh đệm), u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư vú, ung thư đại trực tràng/kết tràng, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư nội mạc, u hắc tố ác tính, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư buồng trứng, ung thư mô liên kết, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tinh hoàn, ung thư mô liên kết Ewing, ung thư mô liên kết cơ vân, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, ung thư cổ tử cung, ung thư thận, ung thư đường tiết niệu, ung thư âm hộ, ung thư thực quản, ung thư tuyến nước bọt, ung thư vòm họng, ung thư miệng má, ung thư miệng, và GIST (ung thư mô đệm dạ dày-ruột).

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn bằng cách ức chế MALT1, trong đó bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn được chọn

từ nhóm bao gồm ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL), và u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT).

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) để điều trị các bệnh miễn dịch bằng cách ức chế MALT1, trong đó bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn bao gồm nhưng không giới hạn trong các chứng rối loạn tự miễn và viêm, ví dụ viêm khớp, viêm ruột, viêm dạ dày, viêm cột sống dính khớp, viêm loét đại tràng, viêm tụy, bệnh Crohn, bệnh Celiac, bệnh đa xơ cứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, viêm thận do lupus, sốt do thấp, gout, thải bỏ bộ phận hoặc cơ quan ghép, thải bỏ bộ phận ghép cùng loài mạn tính, bệnh mảng ghép chống lại ký chủ cấp hoặc mạn tính, viêm da bao gồm viêm da cơ địa, viêm da cơ, bệnh vẩy nến, bệnh Behcet, viêm màng bồ đào, bệnh nhược cơ, bệnh Grave, viêm tuyến giáp Hashimoto, hội chứng Sjoergen, rối loạn bọng nước, hội chứng viêm mao mạch qua trung gian kháng thể, viêm mạch phức hợp miễn dịch, rối loạn dị ứng, hen phế quản, viêm phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ nang, viêm phổi, bệnh phổi bao gồm phù, thuyên tắc, xơ hóa, bệnh sarcoid, tăng huyết áp và giãn phế nang, nhiễm bụi silic, suy hô hấp, hội chứng suy hô hấp cấp tính, bệnh BENTA, nhiễm độc berylium, và viêm đa cơ.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn bằng cách ức chế MALT1, trong đó bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp (RA), viêm khớp vẩy nến (PsA), bệnh vẩy nến (Pso), viêm loét đại tràng (UC), bệnh Crohn, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Phương án khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I)

Mô tả chi tiết sáng chế

Về các nhóm thế, thuật ngữ "một cách độc lập" chỉ tình trạng trong đó có thể có nhiều hơn một nhóm thế, các nhóm thế này có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "alkyl" khi được sử dụng riêng hay khi là một phần của nhóm thế, đều chỉ mạch carbon thẳng hay phân nhánh có 1 đến 8 nguyên tử carbon. Do đó, các số ký hiệu của các nguyên tử carbon (ví dụ, C_{1-8}), một cách độc lập, chỉ số nguyên tử carbon trong gốc alkyl hoặc chỉ đoạn alkyl trong một nhóm thế lớn hơn chứa alkyl. Trong các nhóm thế với nhiều nhóm alkyl, như, $(C_{1-6}alkyl)_2amino$-, các nhóm $C_{1-6}alkyl$ của đialkylamino có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "alkoxy" chỉ nhóm -O-alkyl, trong đó thuật ngữ "alkyl" được định nghĩa như ở phần trên.

Các thuật ngữ "alkenyl" và "alkynyl" chỉ mạch carbon thẳng và nhánh có 2 đến 8 nguyên tử carbon, trong đó mạch alkenyl chứa ít nhất một liên kết kép và mạch alkynyl chứa ít nhất một liên kết ba.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ các vòng hyđrocarbon bão hòa hoặc bão hòa một phần, đơn vòng hay đa vòng chứa 3 đến 14 nguyên tử carbon. Các ví dụ về các vòng này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và adamantyl.

Thuật ngữ "dị vòng" chỉ hệ thống đơn vòng hoặc hai vòng không thơm có 3 đến 10 cạnh vòng bao gồm ít nhất 1 nguyên tử carbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S. Bao gồm trong thuật ngữ dị vòng là nhân vòng không thơm có 5 đến 7 cạnh trong đó 1 đến 2 cạnh là N, hoặc nhân vòng không thơm có 5 đến 7 cạnh trong đó 0, 1 hoặc 2 cạnh là N và tối đa 2 cạnh là O hoặc S và ít nhất một cạnh phải là N, O hoặc S; trong đó, tùy ý, vòng chứa 0 đến 1 liên kết không bão hòa, và tùy ý, khi vòng có 6 hoặc 7 cạnh, nó chứa đến 2 liên kết không bão hòa. Các cạnh của vòng nguyên tử carbon tạo thành dị vòng có thể bão hòa hoàn toàn hoặc bão hòa một phần. Thuật ngữ "dị vòng" cũng bao gồm 2 nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng có 5 cạnh có cầu để tạo thành nhân hai vòng. Các nhóm này không được coi là thơm hoàn toàn và không được gọi là các nhóm heteroaryl. Khi dị vòng có hai vòng, cả hai nhân vòng của dị vòng đều không thơm và ít nhất một trong các vòng này chứa cạnh của vòng là nguyên tử khác loại. Các ví dụ về các nhóm dị vòng bao gồm, và không giới hạn trong, pyrolinyl (bao gồm 2H-pyrol, 2-pyrolinyl hay 3-pyrolinyl), pyroliđinyl,

imiđazolinyl, imiđazoliđinyl, pyrazolinyl, pyrazoliđinyl, piperiđinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, và piperazinyl. Trừ khi được quy định khác, dị vòng được gắn với nhóm biên của nó ở vị trí nguyên tử khác loại loại hay nguyên tử carbon bất kỳ, tạo nên một cấu trúc ổn định.

Thuật ngữ "aryl" chỉ nhân hai vòng hoặc đơn vòng thơm, không bão hòa có 6 đến 10 cạnh là nguyên tố carbon. Các ví dụ về vòng aryl bao gồm phenyl và naphthalenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" chỉ hệ thống nhân vòng thơm hai vòng hoặc đơn vòng thơm có 5 đến 10 cạnh vòng và chứa các nguyên tử carbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N, O, và S. Thuật ngữ heteroaryl còn bao gồm các vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh trong đó vòng gồm có các nguyên tử carbon và có ít nhất một cạnh là nguyên tử khác loại loại. Các nguyên tử khác loại loại phù hợp bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Trong trường hợp các vòng có 5 cạnh, vòng heteroaryl tốt hơn là bao gồm một cạnh là nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh và, ngoài ra, tối đa là 3 nitơ bổ sung. Trong trường hợp các vòng có 6 cạnh, vòng heteroaryl tốt hơn là chứa từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ. Trong trường hợp trong đó vòng 6 cạnh có 3 nitơ, nhiều nhất 2 nguyên tử nitơ là liền kề. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm furyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imiđazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxađiazolyl, triazolyl, thiađiazolyl, pyriđinyl, pyriđazinyl, pyrimiđinyl, pyrazinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, inđazolyl, benzimiđazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiađiazolyl, benzotriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl và quinazolinyl. Trừ khi được quy định khác, heteroaryl được gắn với nhóm biên của nó ở vị trí nguyên tử khác loại loại hay nguyên tử carbon bất kỳ, tạo nên một cấu trúc ổn định.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" chỉ các nguyên tử flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "carboxy" chỉ nhóm –C(=O)OH.

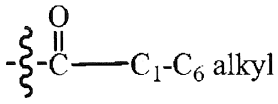
Thuật ngữ "formyl" chỉ nhóm –C(=O)H.

Thuật ngữ "oxo" hoặc "oxiđo" chỉ nhóm (=O).

Khi thuật ngữ "alkyl" hoặc "aryl" hoặc cả hai gốc tiền tố của chúng xuất hiện trong

tên của nhóm thế (ví dụ, arylalkyl, alkylamino), tên sẽ được hiểu là bao gồm các giới hạn đề cập ở phần trên đối với "alkyl" và "aryl". Các số ký hiệu của các nguyên tử carbon (ví dụ, C_1-C_6), một cách độc lập, chỉ số nguyên tử carbon trong gốc alkyl, gốc aryl, hoặc trong đoạn alkyl trong một nhóm thế lớn hơn trong đó alkyl xuất hiện là gốc tiền tố của nó. Đối với các nhóm thế alkyl và alkoxy, số ký hiệu của nguyên tử carbon bao gồm tất cả các thành phần độc lập cấu thành trong phạm vi xác định đã cho. Ví dụ C_{1-6} alkyl sẽ bao gồm metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl và hexyl một cách độc lập và các tổ hợp con của chúng (ví dụ, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{2-5}, v.v.).

Nhìn chung, theo các quy tắc về danh pháp tiêu chuẩn được sử dụng trong bản mô tả này, đoạn đầu của các mạch bên được ký hiệu sẽ được mô tả trước, sau đó là các nhóm chức liền kề theo điểm liên kết. Do đó, ví dụ, nhóm thế "C_1-C_6 alkylcarbonyl" chỉ nhóm có công thức:



Nhãn "R" tại trung tâm lập thể chỉ rõ rằng trung tâm lập thể chỉ là cấu hình *R*- như được định nghĩa trong ngành; tương tự, nhãn "S" có nghĩa là trung tâm lập thể chỉ là cấu hình *S*-. Trong bản mô tả này, các nhãn "*R" hoặc "*S" tại trung tâm lập thể được sử dụng để chỉ rằng trung tâm lập thể là cấu hình tinh khiết nhưng tuyệt đối chưa xác định. Trong bản mô tả này, nhãn "RS" chỉ trung tâm lập thể là hỗn hợp của các cấu hình *R*- và *S*-.

Hợp chất chứa một trung tâm lập thể không có ký hiệu liên kết lập thể là hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh. Hợp chất chứa hai trung tâm lập thể không có ký hiệu liên kết lập thể là hỗn hợp của bốn chất đồng phân không đối quang. Hợp chất có hai trung tâm lập thể đều được gắn nhãn "RS" và có các ký hiệu liên kết lập thể là hỗn hợp hai chất đồng phân đối ảnh có tính chất hóa lập thể tương đối như được minh họa. Hợp chất có hai trung tâm lập thể đều được gắn nhãn "*RS" và có các ký hiệu liên kết lập thể là hỗn hợp hai chất đồng phân đối ảnh có tính chất hóa lập thể tương đối, đơn nhưng chưa được xác định.

Các trung tâm lập thể không được gắn nhãn và không có ký hiệu liên kết lập thể là các hỗn hợp của các cấu hình *R*- và *S*-. Các trung tâm lập thể không gắn nhãn có ký hiệu liên kết lập thể, là hóa lập thể tuyệt đối và tương đối như được minh họa.

Trừ khi được quy định khác, định nghĩa của nhóm thế hoặc biến thể bất kỳ tại vị trí cụ thể trong phân tử sẽ độc lập với các định nghĩa khác của nó ở vị trí khác trong phân tử đó. Cần hiểu rằng các nhóm thế và các mô hình thay thế đó cho các hợp chất của sáng chế có thể được chuyên gia bình thường trong ngành chọn để tạo các hợp chất ổn định về mặt hóa học và có thể sẵn sàng để được tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết trong ngành cũng như các phương pháp đã nêu trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "đối tượng" chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là con người, là đối tượng được điều trị, được theo dõi hoặc thí nghiệm.

Thuật ngữ "lượng điều trị hữu hiệu" có nghĩa là lượng hoạt chất hoặc dược chất, bao gồm hợp chất của sáng chế, tạo ra các phản ứng sinh học hoặc dược học trong hệ mô, động vật hoặc con người đang được nghiên cứu bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sỹ hoặc bác sỹ lâm sàng khác, có tác dụng làm giảm hoặc làm ức chế enzym hoặc hoạt tính protein, hoặc cải thiện các phần triệu chứng, làm nhẹ tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh hoặc phòng ngừa bệnh.

Trong một phương án, thuật ngữ "lượng điều trị hữu hiệu" có nghĩa là lượng hợp chất của sáng chế, mà khi được sử dụng cho đối tượng, có tác dụng (1) ít nhất làm giảm, ức chế, phòng ngừa và/ hoặc cải thiện một phần tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) qua trung gian MALT1; hoặc (ii) kết hợp với hoạt tính MALT1; hoặc (iii) được đặc trưng bởi hoạt tính (bình thường hoặc bất thường) của MALT1; hoặc (2) giảm hoặc ức chế hoạt tính của MALT1; hoặc (3) giảm hoặc ức chế biểu hiện của MALT1; hoặc (4) điều hòa nồng độ protein của MALT1.

Thuật ngữ "chế phẩm" dùng để chỉ một sản phẩm bao gồm các thành phần xác định với lượng điều trị hữu hiệu, cũng như chỉ sản phẩm bất kỳ là kết quả, trực tiếp hay gián tiếp, của sự kết hợp các thành phần xác định này với lượng xác định.

Thuật ngữ "qua trung gian MALT1" chỉ bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn bất kỳ có thể xảy ra khi không có MALT1 nhưng có khả năng cao sẽ xảy ra khi

có mặt MALT1. Ví dụ phù hợp về bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn qua trung gian MALT1 bao gồm, nhưng không giới hạn trong ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu, ung thư mô liên kết, và ung thư biểu mô, ví dụ như ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL), u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT), ung thư hạch bạch huyết vùng rìa, ung thư hạch bạch huyết tế bào T, ung thư hạch bạch huyết Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết Burkitt, đa u tủy, bạch cầu lympho bào mạn tính tế bào B (CLL), bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T, bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bạch cầu tế bào lông, bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào T, u tương bào, bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào, bệnh tăng sinh hồng cầu-bạch cầu, não (u thần kinh đệm), u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư vú, ung thư đại trực tràng/kết tràng, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư nội mạc, u hắc tố ác tính, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư buồng trứng, ung thư mô liên kết, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tinh hoàn, ung thư mô liên kết Ewing, ung thư mô liên kết cơ vân, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, ung thư cổ tử cung, ung thư thận, ung thư đường tiết niệu, ung thư âm hộ, ung thư thực quản, ung thư tuyến nước bọt, ung thư vòm họng, ung thư miệng má, ung thư miệng, và GIST (ung thư mô đệm dạ dày-ruột).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất ức chế MALT1" chỉ chất ức chế hoặc làm giảm ít nhất một tình trạng, hội chứng, rối loạn và/hoặc bệnh qua trung gian MALT1.

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "ảnh hưởng" hoặc "chịu ảnh hưởng" (khi đề cập đến bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn chịu ảnh hưởng từ việc ức chế của MALT1) bao gồm sự giảm tần suất xuất hiện và/hoặc tính nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng hoặc biểu hiện của bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn đã nêu; và/hoặc bao gồm sự ngăn chặn sự phát triển của một hoặc

nhiều triệu chứng hoặc biểu hiện của bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn đã nêu hoặc sự phát triển của bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn này.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn bất kỳ chỉ, trong một phương án, sự làm giảm nhẹ bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn (tức là làm chậm lại hoặc ngưng lại hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng của bệnh). Trong phương án khác, "điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ việc làm giảm nhẹ hoặc cải thiện ít nhất một thông số thể chất, bao gồm các thông số mà bệnh nhân có thể không nhận thức rõ. Trong phương án khác, "điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ sự điều hòa bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn về mặt thể chất (ví dụ, làm ổn định triệu chứng có thể nhận biết), hoặc về mặt sinh lý học (ví dụ, làm ổn định thông số thể chất), hoặc cả hai. Trong phương án khác, "điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ sự ngăn ngừa hoặc làm chậm lại sự khởi phát hoặc phát triển hoặc tiến triển bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị hoặc cải thiện bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn bằng cách ức chế MALT1. Các phương pháp này bao gồm, gồm có và/hoặc về căn bản gồm có bước cho đối tượng, bao gồm động vật, động vật có vú, con người cần điều trị, cải thiện và/hoặc ngăn ngừa bệnh, một lượng điều trị hữu hiệu hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, solvat hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng phụ thuộc MALT1 hoặc qua trung gian MALT1 ở đối tượng cần điều trị, bao gồm động vật, động vật có vú, và người cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu của hợp chất có công thức (I).

Trong phương án khác, bệnh hoặc tình trạng phụ thuộc MALT1 hoặc qua trung gian MALT1 được chọn từ những bệnh ung thư liên quan đến gốc tạo máu hoặc khối u rắn như bạch cầu tủy bào mạn tính, bạch cầu dạng tủy, ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin và ung thư hạch bạch huyết tế bào B khác.

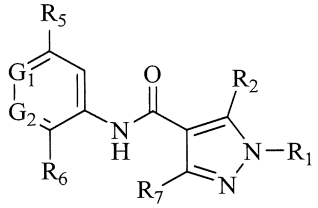
Cụ thể, các hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng

phân không đối quang, solvat hoặc dạng muối dược dụng của chúng đều có thể được sử dụng để điều trị hoặc cải thiện bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc chứng rối loạn như ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL), và u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT).

Cụ thể hơn, hợp chất có công thức (I) hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, solvat hoặc muối dược dụng của chúng, có hiệu quả trong điều trị hoặc cải thiện ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL), và u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT), bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, solvat hoặc muối dược dụng của chúng như đã nêu trong bản mô tả này.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, solvat hoặc muối dược dụng của chúng, có hiệu quả trong điều trị hoặc cải thiện bệnh, hội chứng, chứng rối loạn hoặc tình trạng về miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp (RA), viêm khớp vẩy nến (PsA), bệnh vẩy nến (Pso), viêm loét đại tràng (UC), bệnh Crohn, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Các phương án của sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

AA) R_1 là

i) naphtalen-1-yl, tùy ý được thế bằng nhóm thế flo hoặc amino;

hoặc

ii) heteroaryl gồm chín đến mười cạnh vòng chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S; sao cho tối đa một nguyên tử khác loại là O hoặc S; trong đó heteroaryl của ii) tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ đơteri, metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, metoxymetyl, điflometyl, 1,1-đifloetyl, hyđroxymetyl, 1-hyđroxyetyl, hyđroxy, metoxy, flo, clo, bromo, xyano, amino, metylamino, 4-oxotetrahyđrofuran-2-yl, 5-oxopyroliđin-2-yl, 1,4-đioxanyl, aminocarbonyl, metylaminocarbonyl, oxo, N-(metyl)formamiđometyl, tetrahyđrofuran-2-yl, 3-hyđroxy-pyroliđin-1-yl, pyroliđin-2-yl, 3-hyđroxyazetiđinyl, azetiđin-3-yl, hoặc azetiđin-2-yl;

BB) R_1 là

i) naphtalen-1-yl, tùy ý được thế bằng nhóm thế flo hoặc amino;

hoặc

ii) heteroaryl gồm chín đến mười cạnh vòng chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S; sao cho tối đa một nguyên tử khác loại là O hoặc S; trong đó heteroaryl của ii) tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ đơteri, metyl, điflometyl, hyđroxymetyl, 1-hyđroxyetyl, hyđroxy, flo, xyano, amino, aminocarbonyl, metylaminocarbonyl, oxo, tetrahyđrofuran-2-yl, 3-hyđroxy-pyroliđin-1-yl, pyroliđin-2-yl, 3-hyđroxyazetiđinyl, azetiđin-3-yl, hoặc azetiđin-2-yl;

CC) R_1 là

i) naphtalen-1-yl, tùy ý được thế bằng nhóm thế amino hoặc flo;

hoặc

ii) heteroaryl gồm chín đến mười cạnh vòng chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S; sao cho tối đa một nguyên tử khác loại là O hoặc S; trong đó heteroaryl của ii) tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ hyđroxymetyl, 1-hyđroxyetyl, hyđroxy, flo, xyano, amino, 3-hyđroxyazetiđinyl, hoặc

oxo;

DD) R_1 là

i) naphtalen-1-yl, 4-amino-naphtalen-1-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, hoặc 5-flonaphtalen-1-yl;

hoặc

ii) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm isoquinolin-1-yl, isoquinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-8-yl, quinolin-7-yl, xinolin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl, phtalazin-1-yl, naphtyriđin-5-yl, thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl, furo[3,2-c]pyriđin-4-yl, furo[2,3-c]pyriđin-7-yl, quinoxalin-5-yl, 1*H*-inđazolylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl, pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl, quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, 1-aminoisoquinolin-4-yl, 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl, benzo[d]thiazol-7-yl, 1-hyđroxyisoquinolin-5-yl, benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl, thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl, 2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl, 1-amino-8-floisoquinolin-4-yl, 8-floisoquinolin-4-yl, 1-xyanoisoquinolin-5-yl, pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl, 7-(1-hyđroxyetyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, thieno[2,3-d]pyrimiđin-4-yl, thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl, 1,7-naphtyriđin-5-yl, pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-aminocarbonyl-isoquinolin-4-yl, benzo[d]thiazol-4-yl, 8-flo-1-hyđroxyisoquinolin-4-yl, thieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl, 8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 3-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-oxo-quinolin-4-yl, 8-aminoquinolin-5-yl, benzo[d]oxazol-4-yl, 3-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl, 1-(hyđroxymetyl)isoquinolin-4-yl, (3*R*-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 8-floisoquinolin-4-yl, 2-(điflometyl)quinolin-4-yl, 8-floquinolin-5-yl, 1-hyđroxyisoquinolin-4-yl, 1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 7-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, 1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 1-xyanoisoquinolin-4-yl, 1-(1(*R*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, quinazolin-4-yl, 2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl, thiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl, 6-*N*-oxiđo-1H-pyrazol-1-

yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl, furo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl, 2-floquinolin-5-yl, isoquinolin-5-yl, benzo[d]isothiazol-3-yl, 7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, 1-(hyđroxyetyl)quinolin-4-yl, 1-(metoxymetyl)isoquinolin-4-yl, 1-floisoquinolin-4-yl, 1-(điflometyl)isoquinolin-4-yl, 8-floquinolin-4-yl, 8-floquinolin-5-yl, 1-(tetrahyđrofuran-2(*R*)-yl)isoquinolin-4-yl, 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl, 1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 2-(aminocarbonyl)quinolin-4-yl, 1H-inđazol-7-yl, 1-(1,4-đioxan-2-yl)isoquinolin-4-yl, 2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-cloisoquinolin-4-yl, 2-xyanoquinolin-4-yl, 8-flo-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl, benzo[d]isoxazol-3-yl, 2-aminobenzo[d]thiazol-7-yl, 2-floquinolin-5-yl, 1,7-naphtyriđin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyrazin-5-yl, (N-(metyl)formamiđo)metyl)isoquinolin-4-yl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl, 2-metylbenzo[d]oxazol-7-yl, 1,5-naphtyriđin-4-yl, 5-oxopyroliđin-2-ylisoquinolin-4-yl, 1-metyl-1H-inđazol-3-yl, 8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 1-(1,1-đifloetyl)isoquinolin-4-yl, 1-(1(* *S*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 1-(metylamino)isoquinolin-4-yl, 4-floisoquinolin-1-yl, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-7-yl, 5-floquinolin-8-yl, 6-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl, 8-(điflometyl)quinolin-5-yl, 1-(4-oxotetrahyđrofuran-2*R*-yl)isoquinolin-4-yl, 1-(đimetylamino)isoquinolin-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-7-yl, 2-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl, 2-metoxyquinolin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyrimiđin-5-yl, 2-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, quinolin-5-yl, 1-(1-etoxyetyl)isoquinolin-4-yl, 2-(azetiđin-2-yl)quinolin-4-yl, 2-metylbenzo[d]thiazol-7-yl, 2-axetylquinolin-4-yl, 1-(metylthio)isoquinolin-4-yl, 2-aminoquinolin-5-yl, 1-metoxyisoquinolin-5-yl, imiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl, 1-(pyroliđin-2-yl)isoquinolin-4-yl, 4-(điflometyl)quinolin-5-yl, 1-axetylisoquinolin-5-yl, 2-aminoquinolin-5-yl,

1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-4-yl, 1-etoxyisoquinolin-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-4-yl, 1-aminoisoquinolin-5-yl, 1-metyl-1H-inđazol-4-yl, 2-aminoquinolin-4-yl, 2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-5-yl, 1-(azetiđin-3-yl)isoquinolin-4-yl, 2-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl, benzo[d][1,2,3]thiađiazol-4-yl, 1-(1(*S*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl, 2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl, 2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl, 1-(1(*R*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl, 1,6-naphtyriđin-4-yl, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl, 2-aminocarbonyl-quinolin-5-yl, 2-cloquinolin-5-yl, 2-cloquinolin-4-yl, 2-xyanoquinolin-5-yl, 1-aminoisoquinolin-5-yl, 2-metoxyquinolin-5-yl, 2-metylbenzo[d]oxazol-4-yl, 2-(điflometyl)quinolin-5-yl, 2-(azetiđin-2-yl)quinolin-5-yl, 1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-5-yl, 1,5-bis(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl, 2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl, 1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, 8-flo-1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (R)-8-flo-1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (S)-8-flo-1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, 3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, 8-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, 1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-5-yl, và 1-(1-t-butoxycarbonylazetiđin-2-yl)isoquinolin-5-yl;

EE) R_1 là

i) napthalen-1-yl hoặc 4-flonaphtalen-1-yl, 4-amino-naphtalen-1-yl hoặc 5-flonaphtalen-1-yl;

hoặc

ii) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl, isoquinolin-4-yl, 8-floquinolin-4-yl, furo[3,2-c]pyriđin-4-yl, quinolin-5-yl, furo[2,3-c]pyriđin-7-yl, benzofuran-4-yl 1,7-naphtyriđin-5-yl, pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-aminocarbonyl-isoquinolin-4-yl, pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl, benzo[d]thiazol-4-yl, 8-flo-1-

hyđroxyisoquinolin-4-yl, thieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl, 8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 3-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-aminoisoquinolin-4-yl, 1-oxo-quinolin-4-yl, 8-aminoquinolin-5-yl, benzo[d]oxazol-4-yl, 3-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl, 1-(hyđroxymetyl)isoquinolin-4-yl, (3*R*-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 8-floisoquinolin-4-yl, 2-(điflometyl)quinolin-4-yl, 8-floquinolin-5-yl, 1-hyđroxyisoquinolin-4-yl, benzo[d]thiazol-4-yl, 1-aminoisoquinolin-4-yl, 1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 7-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, 1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 1-xyanoisoquinolin-4-yl, 1-(1(*R*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, quinazolin-4-yl, 2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl, thiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl, 6-*N*-oxiđo-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl, furo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl, 2-floquinolin-5-yl, isoquinolin-5-yl, benzo[d]isothiazol-3-yl, 7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl, 2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl, 1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, 8-flo-1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (R)-8-flo-1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (S)-8-flo-1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, 3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, 8-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, 1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-5-yl, và 1-(hyđroxyetyl)quinolin-4-yl;

FF) R_2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, bromo, clo, và triflometyl;

GG) R_2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, và triflometyl;

HH) R_2 là triflometyl;

II) R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, metylcarbonyl, metylthio, metylsulfinyl, metansulfonyl, và clo; hoặc, khi G_1 là N, R_3 còn được

chọn từ C_{1-4}alkoxycarbonyl;

JJ) R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, và clo;

KK) G_2 là N hoặc C(R_3), trong đó R_3 là clo;

LL) G_2 là N;

MM) R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) hyđro, khi G_2 là N;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) carboxy;

vi) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm triazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxađiazolyl, imiđazolyl, và pyrimiđin-4-yl, trong đó heteroaryl được tùy ý thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_{1-4}alkyl, carboxy, metoxycarbonyl, hyđroxymetyl, aminocarbonyl, (đimetylamino)metyl, amino, metoxymetyl, triflometyl, amino(C_{2-4}alkyl)amino, và xyano;

vii) 1-metyl-piperiđin-4-yloxy;

viii) 4-metyl-piperazin-1-ylcarbonyl;

ix) (4-aminobutyl)aminocarbonyl;

x) (4-amino)butoxy;

xi) metoxycarbonyl;

xii) 5-clo-6-(metoxycarbonyl)pyriđin-3-ylaminocarbonyl;

xiii) 1,1-đioxo-isothiazoliđin-2-yl;

và

xiv) morpholin-4-ylcarbonyl;

NN) R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) hyđro;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm triazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxađiazolyl, và imiđazolyl, trong đó heteroaryl được tùy ý thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, carboxy, metoxycarbonyl, hyđroxymetyl, aminocarbonyl, (đimetylamino)metyl, và amino, metoxymetyl;

vi) (4-amino)butoxy;

vii) metoxycarbonyl;

viii) 5-clo-6-(metoxycarbonyl)pyriđin-3-ylaminocarbonyl;

và

ix) 1,1-đioxo-isothiazoliđin-2-yl;

OO) R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) metoxy;

ii) heteroaryl được chọn độc lập từ nhóm bao gồm 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-carboxy-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, oxazol-2-yl, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metoxycarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-aminocarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl,1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 1,3,4-oxađiazol-2-yl, 2-metyl-2H-tetrazol-5-yl, 5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-xyano-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-4-yl, 2H-tetrazol-5-yl, 4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 2-metyl-2H-tetrazol-5-yl, và 4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl;

và

iii) metoxycarbonyl;

PP) R_4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-carboxy-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metyl-2H-1,2,3-

triazol-2-yl, oxazol-2-yl, 1*H*-imiđazol-2-yl, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metoxycarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-aminocarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl,1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, và 1,3,4-oxađiazol-2-yl;

QQ) R_5 là hyđro, clo, flo, bromo, xyano, metyl, etyl, hoặc triflometyl; hoặc, R_4 và R_5 có thể cùng nhau tạo thành 8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl hoặc 8-clo-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl;

RR) R_5 là hyđro, clo, bromo, xyano, hoặc triflometyl; hoặc, R_4 và R_5 có thể cùng nhau tạo thành 8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl hoặc 8-clo-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl;

SS) R_5 là hyđro, clo, bromo, hoặc xyano;

TT) R_5 là hyđro, clo, hoặc xyano;

UU) R_6 là hyđro hoặc metyl;

VV) R_7 là hyđro;

và kết hợp bất kỳ của các phương án từ AA) đến VV) trên đây, không tính các kết hợp của các phương án khác nhau của cùng nhóm thế; sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

và miễn là hợp chất có công thức (I) không phải là

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là C(R_4) trong đó R_4 là *2H*-1,2,3-triazol-2-yl, G_2 là N, và R_5 là hyđro;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là C(R_4) trong đó R_4 là *1H*-imiđazol-1-yl, G_2 là N, và R_5 là clo;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là C(R_4) trong đó R_4 là *1H*-1,2,3-triazol-1-yl, G_2 là N, và R_5 là hyđro;

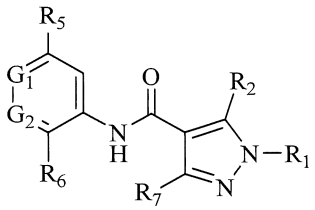
hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là C(R_4) trong đó R_4 là hyđro, G_2 là N, và R_5 là flo;

hợp chất trong đó R_1 quinolin-4-yl, R_2 là hyđro, G_1 là C(R_4) trong đó R_4 là (*2H*)-

1,2,3-triazol-2-yl, G_2 là N, và R_5 là clo;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

Các phương án của sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm

i) naphtalen-1-yl, 4-amino-naphtalen-1-yl, hoặc 4-flonaphtalen-1-yl, 5-flonaphtalen-1-yl;

và

ii) heteroaryl gồm chín đến mười cạnh vòng chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S; sao cho tối đa một nguyên tử khác loại là O hoặc S; trong đó heteroaryl của ii) tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ đoteri, metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, metoxymetyl, điflometyl, 1,1-đifloetyl, hyđroxymetyl, 1-hyđroxyetyl, hyđroxy, metoxy, flo, clo, bromo, xyano, amino, metylamino, 4-oxotetrahyđrofuran-2-yl, 5-oxopyroliđin-2-yl, 1,4-đioxanyl, aminocarbonyl, metylaminocarbonyl, oxo, N-(metyl)formamiđometyl, tetrahyđrofuran-2-yl, 3-hyđroxy-pyroliđin-1-yl, pyroliđin-2-yl, 3-hyđroxyazetiđinyl, azetiđin-3-yl, hoặc azetiđin-2-yl;

R_2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, bromo, clo, và triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, metylcarbonyl,

metylthio, metylsulfinyl, metansulfonyl, và clo; hoặc, khi G_1 là N, R_3 còn được chọn từ C_{1-4}alkoxycarbonyl;

R_4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:

i) hyđro, khi G_2 là N;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) carboxy;

vi) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm triazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxađiazolyl, imiđazolyl, và pyrimiđin-4-yl, trong đó heteroaryl được tùy ý thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_{1-4}alkyl, carboxy, metoxycarbonyl, hyđroxymetyl, aminocarbonyl, (đimetylamino)metyl, amino, metoxymetyl, triflometyl, amino(C_{2-4}alkyl)amino, và xyano;

vii) 1-metyl-piperiđin-4-yloxy;

viii) 4-metyl-piperazin-1-ylcarbonyl;

ix) (4-aminobutyl)aminocarbonyl;

x) (4-amino)butoxy;

xi) metoxycarbonyl;

xii) 5-clo-6-(metoxycarbonyl)pyriđin-3-ylaminocarbonyl;

xiii) 1,1-đioxo-isothiazoliđin-2-yl;

và

xiv) morpholin-4-ylcarbonyl;

R_5 là hyđro, clo, flo, bromo, xyano, metyl, etyl, hoặc triflometyl; hoặc, R_4 và R_5 có thể cùng nhau tạo thành 8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl hoặc 8-clo-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl;

R_6 là hyđro hoặc metyl;

R_7 là hyđro;

và miễn là hợp chất có công thức (I) không phải là

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là *2H*-1,2,3-triazol-2-yl, G_2 là N, và R_5 là hyđro;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là *1H*-imiđazol-1-yl, G_2 là N, và R_5 là clo;

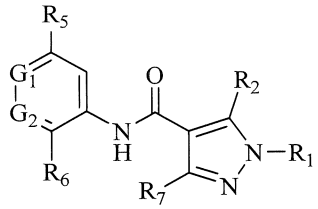
hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là *1H*-1,2,3-triazol-1-yl, G_2 là N, và R_5 là hyđro;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là hyđro, G_2 là N, và R_5 là flo;

hợp chất trong đó R_1 quinolin-4-yl, R_2 là hyđro, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là (*2H*)-1,2,3-triazol-2-yl, G_2 là N, và R_5 là clo;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

Các phương án của sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm

i) naphtalen-1-yl, tùy ý được thế bằng nhóm thế flo hoặc amino;

hoặc

ii) heteroaryl gồm chín đến mười cạnh vòng chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S; sao cho tối đa một nguyên tử khác loại là O hoặc S; trong đó heteroaryl của ii) tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ đơteri, metyl, điflometyl, hyđroxymetyl, 1-hyđroxyetyl, hyđroxy, flo, xyano, amino, aminocarbonyl, metylaminocarbonyl, oxo, tetrahyđrofuran-2-yl, 3-hyđroxy-pyroliđin-1-yl, pyroliđin-2-yl, 3-hyđroxyazetiđinyl, azetiđin-3-yl, hoặc azetiđin-2-yl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, và triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, và clo;

R_4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:

i) hyđro;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm triazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxađiazolyl, và imiđazolyl, trong đó heteroaryl được tùy ý thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, carboxy, metoxycarbonyl, hyđroxymetyl, aminocarbonyl, (đimetylamino)metyl, và amino, metoxymetyl;

vi) (4-amino)butoxy;

vii) metoxycarbonyl;

viii) 5-clo-6-(metoxycarbonyl)pyriđin-3-ylaminocarbonyl;

và

ix) 1,1-đioxo-isothiazoliđin-2-yl;

R_5 là hyđro, clo, bromo, hoặc xyano;

R_6 là hyđro hoặc metyl;

R_7 là hyđro;

miễn là hợp chất có công thức (I) không phải là

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là C(R_4) trong đó R_4 là *2H*-1,2,3-triazol-2-yl, G_2 là N, và R_5 là hyđro;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là C(R_4) trong đó R_4 là *1H*-imiđazol-1-yl, G_2 là N, và R_5 là clo;

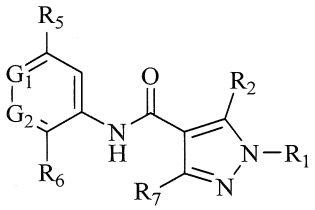
hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là C(R_4) trong đó R_4 là *1H*-1,2,3-triazol-1-yl, G_2 là N, và R_5 là hyđro;

hợp chất trong đó R_1 là isoquinolin-8-yl, R_2 là triflometyl, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là hyđro, G_2 là N, và R_5 là flo;

hợp chất trong đó R_1 quinolin-4-yl, R_2 là hyđro, G_1 là $C(R_4)$ trong đó R_4 là (*2H*)-1,2,3-triazol-2-yl, G_2 là N, và R_5 là clo;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

Các phương án của sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm

i) naphtalen-1-yl, tùy ý được thế bằng nhóm thế flo hoặc amino;

và

ii) heteroaryl gồm chín đến mười cạnh vòng chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S; sao cho tối đa một nguyên tử khác loại là O hoặc S; trong đó heteroaryl của ii) được tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế chọn từ hyđroxymetyl, 1-hyđroxyetyl, hyđroxy, flo, xyano, amino, oxo, 3-hyđroxy-pyroliđin-1-yl, pyroliđin-2-yl, 3-hyđroxyazetiđinyl, azetiđin-3-yl, hoặc azetiđin-2-yl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, và triflometyl;

G_1 là N hoặc $C(R_4)$;

G_2 là N hoặc $C(R_3)$; sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, và clo;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) metoxy;

ii) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-carboxy-2H-

1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, oxazol-2-yl, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metoxycarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-aminocarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl,1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 1,3,4-oxađiazol-2-yl, 2-metyl-2H-tetrazol-5-yl, 5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-xyano-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-4-yl, 2H-tetrazol-5-yl, 4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 2-metyl-2H-tetrazol-5-yl, và 4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl;

và

iii) metoxycarbonyl;

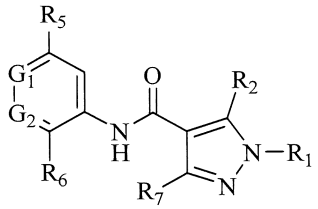
R_5 là hyđro, clo, hoặc xyano;

R_6 là hyđro hoặc metyl;

R_7 là hyđro;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

Các phương án của sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm

i) naphtalen-1-yl, 4-amino-naphtalen-1-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, hoặc 5-flonaphtalen-1-yl;

và

ii) heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm isoquinolin-1-yl, isoquinolin-4-yl,

isoquinolin-5-yl, isoquinolin-8-yl, quinolin-7-yl, xinolin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl, phtalazin-1-yl, naphtyriđin-5-yl, thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl, furo[3,2-c]pyriđin-4-yl, furo[2,3-c]pyriđin-7-yl, quinoxalin-5-yl, 1*H*-inđazolylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl, pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl, quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, 1-aminoisoquinolin-4-yl, 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl, benzo[d]thiazol-7-yl, 1-hyđroxyisoquinolin-5-yl, benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl, thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl, 2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl, 1-amino-8-floisoquinolin-4-yl, 8-floisoquinolin-4-yl, 1-xyanoisoquinolin-5-yl, pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl, 7-(1-hyđroxyetyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, thieno[2,3-d]pyrimiđin-4-yl, thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl, 1,7-naphtyriđin-5-yl, pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-aminocarbonyl-isoquinolin-4-yl, benzo[d]thiazol-4-yl, 8-flo-1-hyđroxyisoquinolin-4-yl, thieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl, 8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 3-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-oxo-quinolin-4-yl, 8-aminoquinolin-5-yl, benzo[d]oxazol-4-yl, 3-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl, 1-(hyđroxymetyl)isoquinolin-4-yl, (3*R*-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 8-floisoquinolin-4-yl, 2-(điflometyl)quinolin-4-yl, 8-floquinolin-5-yl, 1-hyđroxyisoquinolin-4-yl, 1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 7-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, 1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 1-xyanoisoquinolin-4-yl, 1-(1(*R*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, quinazolin-4-yl, 2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl, thiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl, 6-*N*-oxiđo-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl, furo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl, 2-floquinolin-5-yl, isoquinolin-5-yl, benzo[d]isothiazol-3-yl, 7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, 1-(hyđroxyetyl)quinolin-4-yl, 1-(metoxymetyl)isoquinolin-4-yl, 1-floisoquinolin-4-yl, 1-(điflometyl)isoquinolin-4-yl, 8-floquinolin-4-yl, 8-floquinolin-5-yl, 1-(tetrahyđrofuran-2(*R*)-yl)isoquinolin-4-yl, 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl, 1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 2-

(aminocarbonyl)quinolin-4-yl, 1H-inđazol-7-yl, 1-(1,4-đioxan-2-yl)isoquinolin-4-yl, 2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-cloisoquinolin-4-yl, 2-xyanoquinolin-4-yl, 8-flo-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl, benzo[d]isoxazol-3-yl, 2-aminobenzo[d]thiazol-7-yl, 2-floquinolin-5-yl, 1,7-naphtyriđin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyrazin-5-yl, (N-(metyl)formamiđo)metyl)isoquinolin-4-yl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl, 2-metylbenzo[d]oxazol-7-yl, 1,5-naphtyriđin-4-yl, 5-oxopyroliđin-2-ylisoquinolin-4-yl, 1-metyl-1H-inđazol-3-yl, 8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 1-(1,1-đifloetyl)isoquinolin-4-yl, 1-(1(*x* *S*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 1-(metylamino)isoquinolin-4-yl, 4-floisoquinolin-1-yl, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-7-yl, 5-floquinolin-8-yl, 6-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl, 8-(điflometyl)quinolin-5-yl, 1-(4-oxotetrahyđrofuran-2*R*-yl)isoquinolin-4-yl, 1-(đimetylamino)isoquinolin-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-7-yl, 2-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl, 2-metoxyquinolin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyrimiđin-5-yl, 2-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, quinolin-5-yl, 1-(1-etoxyetyl)isoquinolin-4-yl, 2-(azetiđin-2-yl)quinolin-4-yl, 2-metylbenzo[d]thiazol-7-yl, 2-axetylquinolin-4-yl, 1-(metylthio)isoquinolin-4-yl, 2-aminoquinolin-5-yl, 1-metoxyisoquinolin-5-yl, imiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl, 1-(pyroliđin-2-yl)isoquinolin-4-yl, 4-(điflometyl)quinolin-5-yl, 1-axetylisoquinolin-5-yl, 2-aminoquinolin-5-yl, 1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-4-yl, 1-etoxyisoquinolin-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-4-yl, 1-aminoisoquinolin-5-yl, 1-metyl-1H-inđazol-4-yl, 2-aminoquinolin-4-yl, 2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-5-yl, 1-(azetiđin-3-yl)isoquinolin-4-yl, 2-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl, benzo[d][1,2,3]thiađiazol-4-yl, 1-(1(*S*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl, 2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl, 2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl, 1-(1(*R*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl, 1,6-naphtyriđin-4-yl, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl, 2-aminocarbonyl-quinolin-5-yl, 2-cloquinolin-5-yl, 2-cloquinolin-4-yl, 2-xyanoquinolin-5-yl, 1-

aminoisoquinolin-5-yl, 2-metoxyquinolin-5-yl, 2-metylbenzo[d]oxazol-4-yl, 2-(điflometyl)quinolin-5-yl, 2-(azetiđin-2-yl)quinolin-5-yl, 1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-5-yl, 1,5-bis(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl, 2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl, 1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, 8-flo-1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (R)-8-flo-1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (S)-8-flo-1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, 3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, 8-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, 1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-5-yl, và 1-(1-t-butoxycarbonylazetiđin-2-yl)isoquinolin-5-yl;

R_2 là triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, và clo;

R_4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-carboxy-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, oxazol-2-yl, 1*H*-imiđazol-2-yl, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metoxycarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-aminocarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl,1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, và 1,3,4-oxađiazol-2-yl;

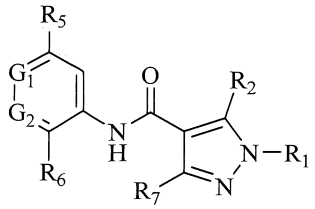
R_5 là hyđro, clo, bromo, hoặc xyano;

R_6 là hyđro hoặc metyl;

R_7 là hyđro;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

Các phương án của sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm

i) napthalen-1-yl, 4-amino-naphtalen-1-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, hoặc 5-flonaphtalen-1-yl;

và

ii) a heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl, isoquinolin-4-yl, 8-floquinolin-4-yl, furo[3,2-c]pyriđin-4-yl, quinolin-5-yl, furo[2,3-c]pyriđin-7-yl, benzofuran-4-yl 1,7-naphtyriđin-5-yl, pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-aminocarbonyl-isoquinolin-4-yl, pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl, benzo[d]thiazol-4-yl, 8-flo-1-hyđroxyisoquinolin-4-yl, thieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl, 8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 3-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 1-aminoisoquinolin-4-yl, 1-oxo-quinolin-4-yl, 8-aminoquinolin-5-yl, benzo[d]oxazol-4-yl, 3-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl, 1-(hyđroxymetyl)isoquinolin-4-yl, (3*R*-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 8-floisoquinolin-4-yl, 2-(điflometyl)quinolin-4-yl, 8-floquinolin-5-yl, 1-hyđroxyisoquinolin-4-yl, benzo[d]thiazol-4-yl, 1-aminoisoquinolin-4-yl, 1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl, 7-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, 1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, 1-xyanoisoquinolin-4-yl, 1-(1(*R*)-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl, quinazolin-4-yl, 2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl, thiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl, 6-*N*-oxiđo-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl, furo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl, 2-floquinolin-5-yl, isoquinolin-5-yl, benzo[d]isothiazol-3-yl, 7-

metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl, 2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl, 1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, 8-flo-1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (R)-8-flo-1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, (S)-8-flo-1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl, 3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl, 8-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl, 7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl, 1-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)isoquinolin-5-yl và 1-(hyđroxyetyl)quinolin-4-yl;

R_2 là triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, và clo;

R_4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-carboxy-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, oxazol-2-yl, 1*H*-imiđazol-2-yl, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl, 4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-metoxycarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4-aminocarbonyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl,1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, và 1,3,4-oxađiazol-2-yl;

R_5 là hyđro, clo, hoặc xyano;

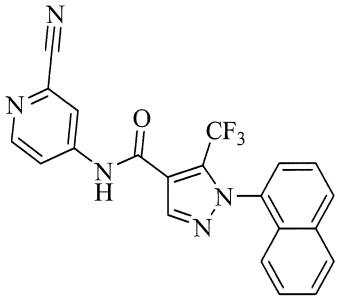
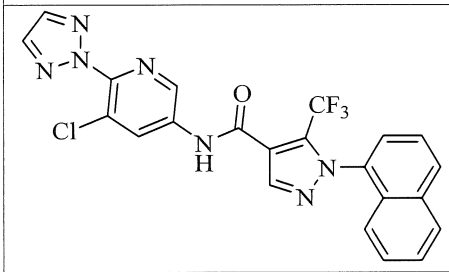
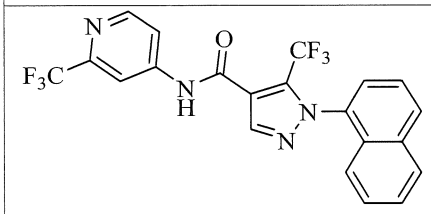
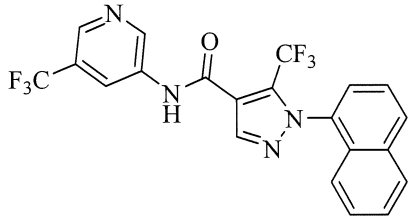
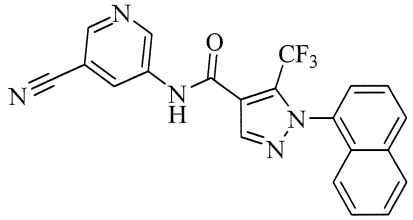
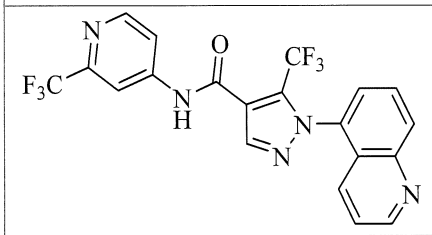
R_6 là hyđro hoặc metyl;

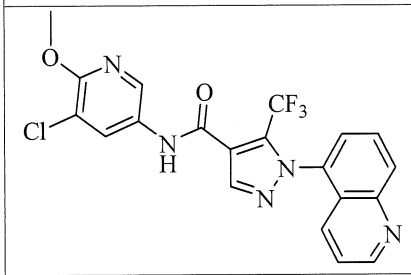
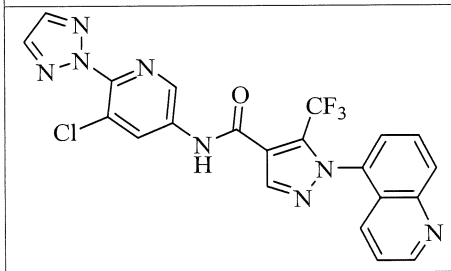
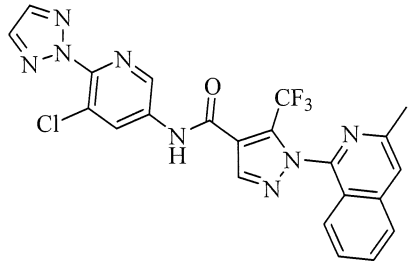
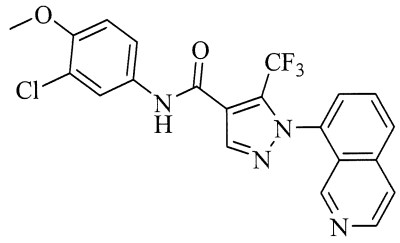
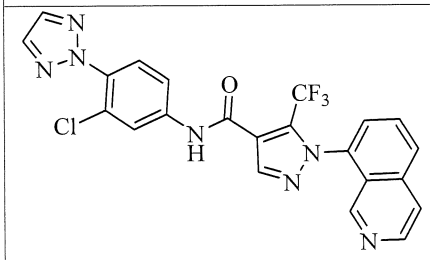
R_7 là hyđro;

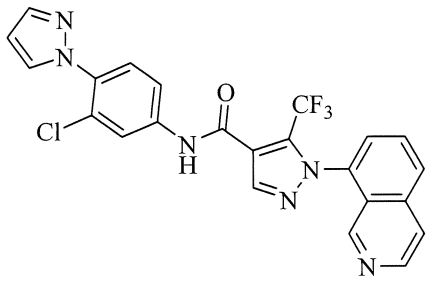
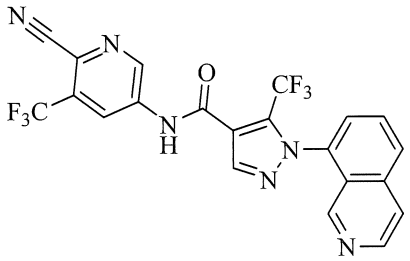
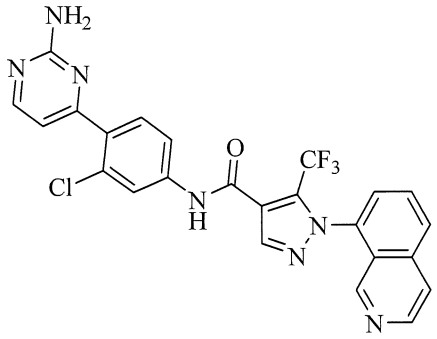
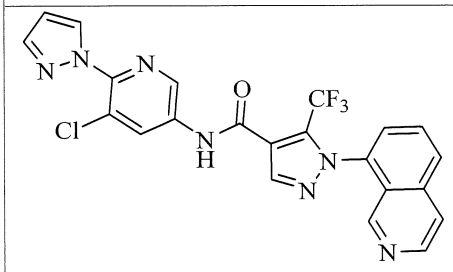
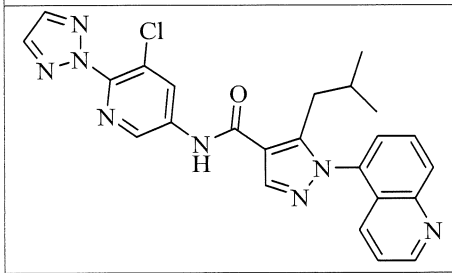
hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

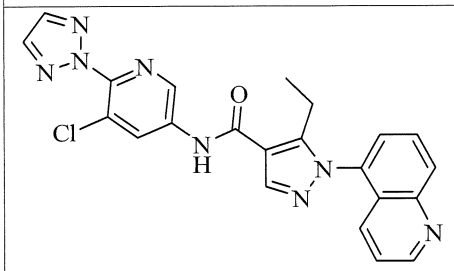
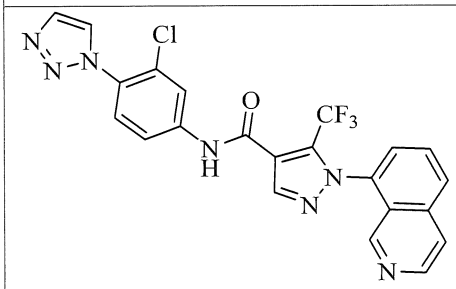
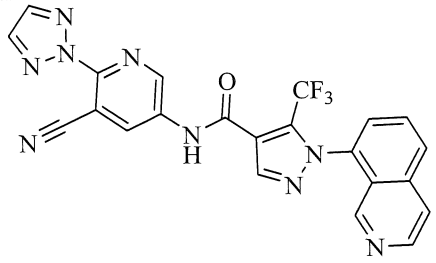
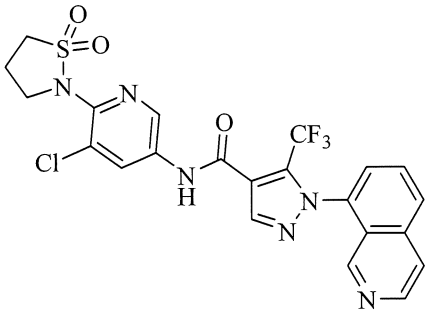
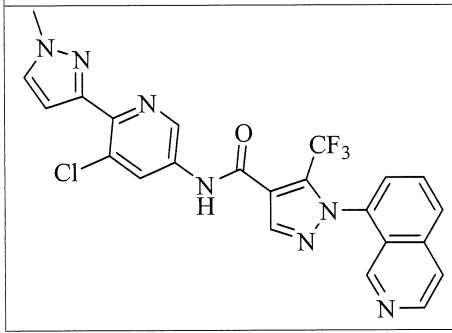
Các phương án bổ sung của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) như đã nêu trong bản mô tả này, hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, solvat hoặc dạng muối dược dụng của chúng, như các ví dụ được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây.

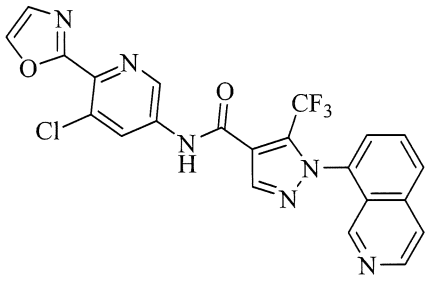
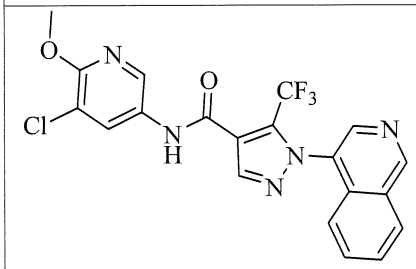
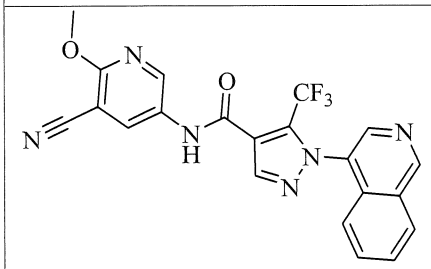
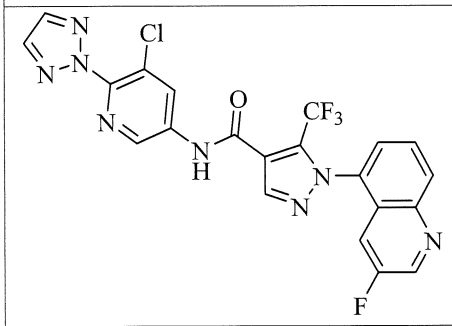
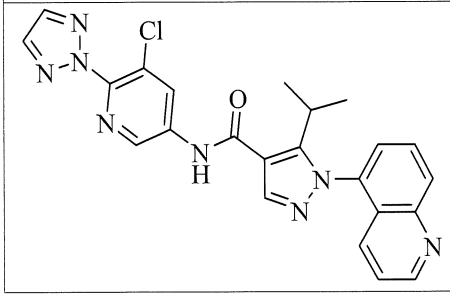
Bảng 1.

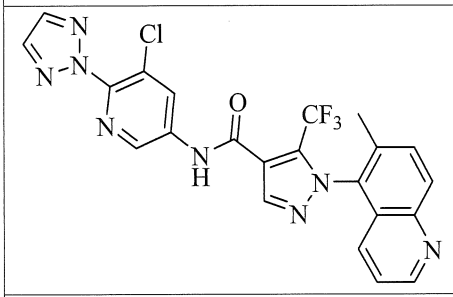
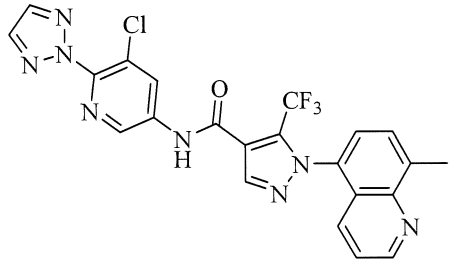
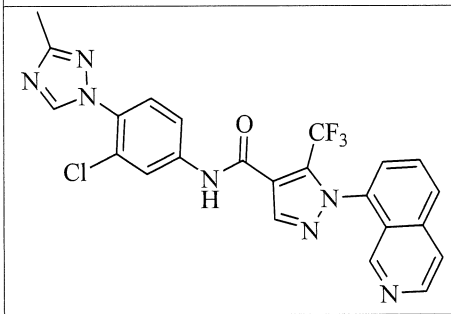
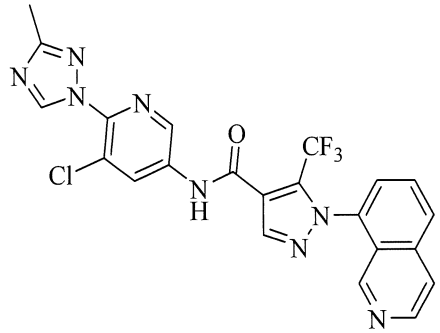
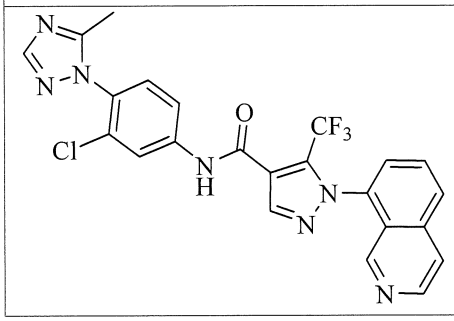
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	1	*N*-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	2	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	3	1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	4	1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	5	*N*-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	6	1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

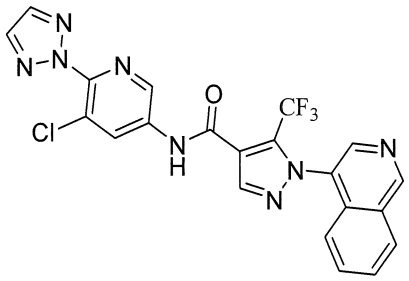
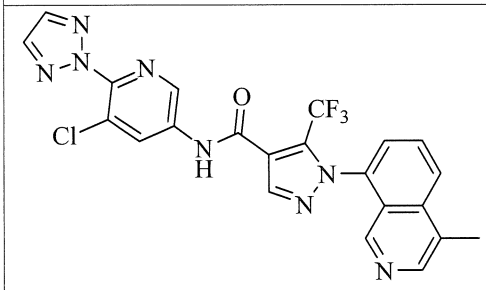
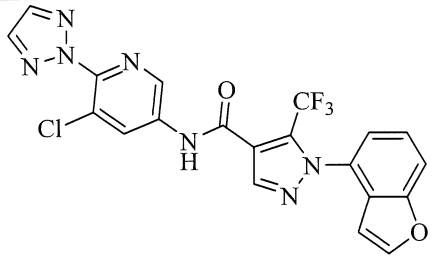
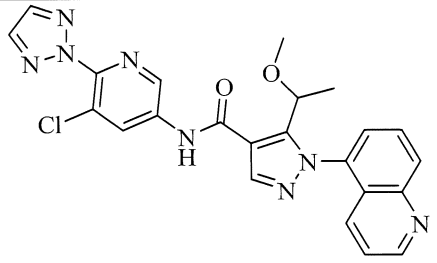
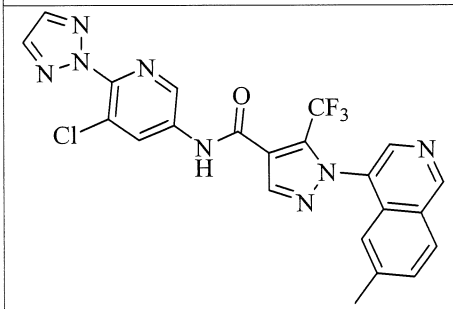
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	7	*N*-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	8	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	9	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	10	*N*-(3-clo-4-metoxyphenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	11	*N*-(3-clo-4-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

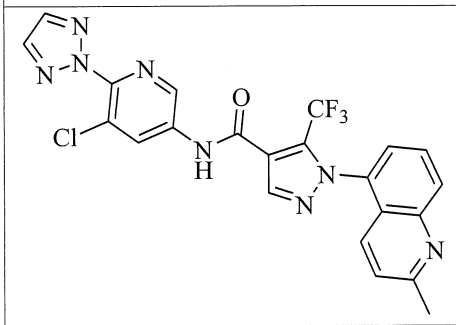
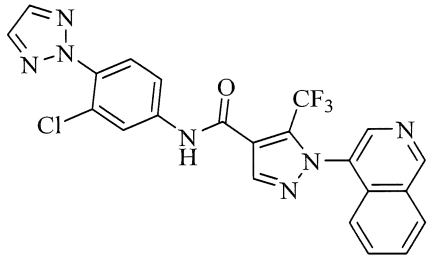
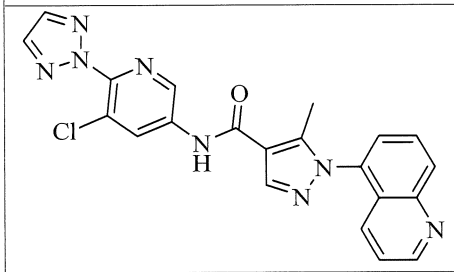
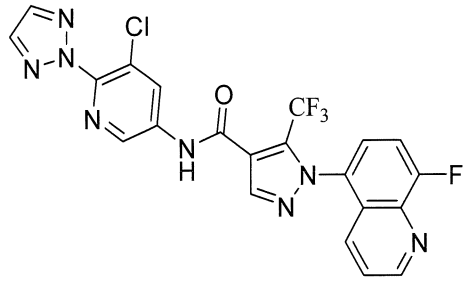
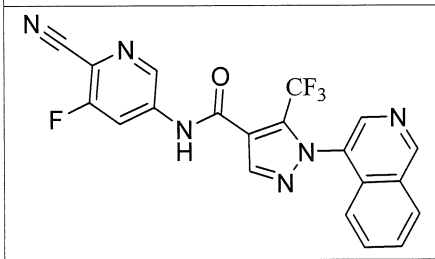
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	12	*N*-(3-clo-4-(*1H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	13	*N*-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	14	*N*-(4-(2-aminopyrimiđin-4-yl)-3-clophenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	15	*N*-(5-clo-6-(*1H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	16	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-isobutyl-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

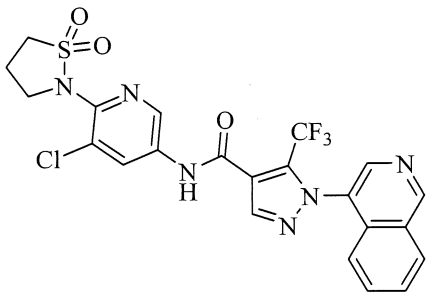
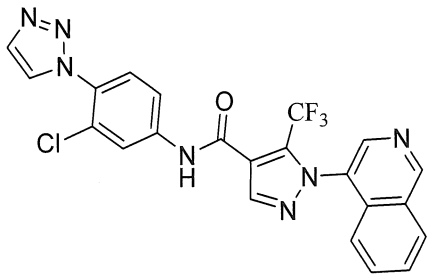
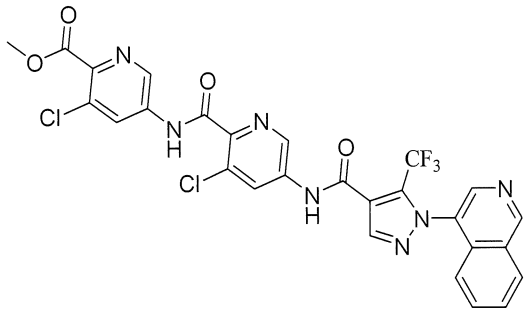
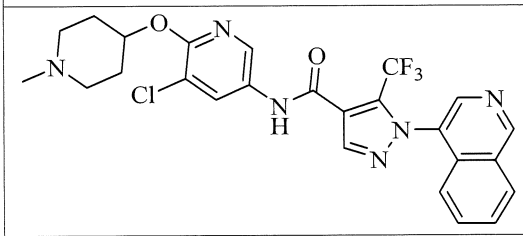
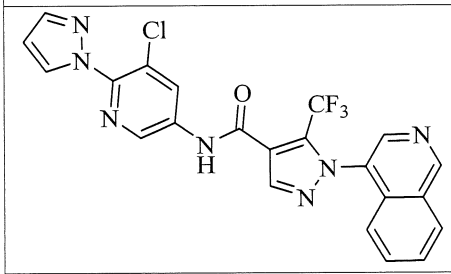
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	17	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-etyl-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	18	*N*-(3-clo-4-(*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	19	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	20	*N*-(5-clo-6-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	21	*N*-(5-clo-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

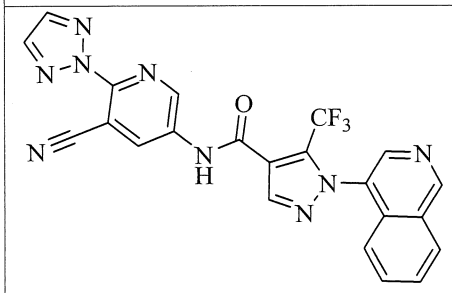
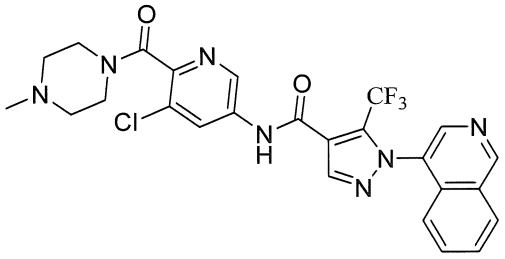
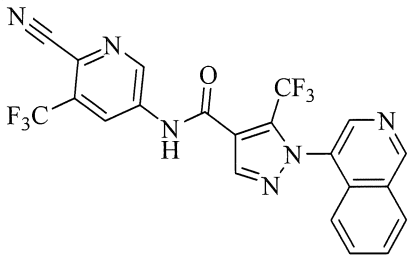
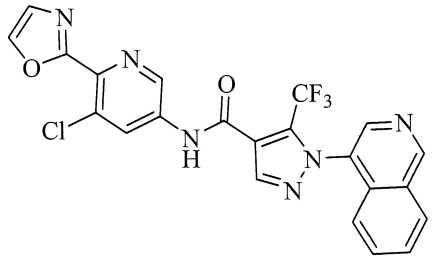
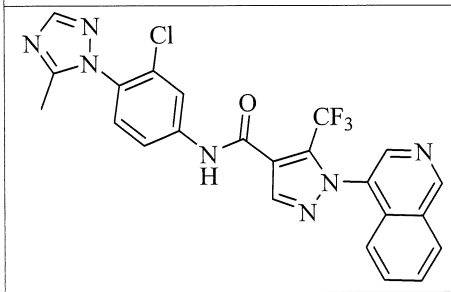
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	22	*N*-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	23	*N*-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	24	*N*-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	25	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	26	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

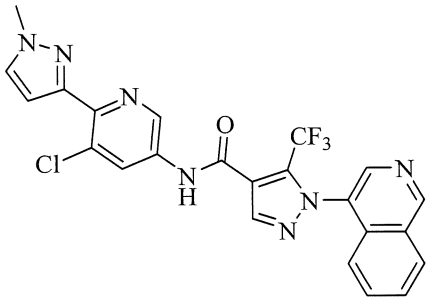
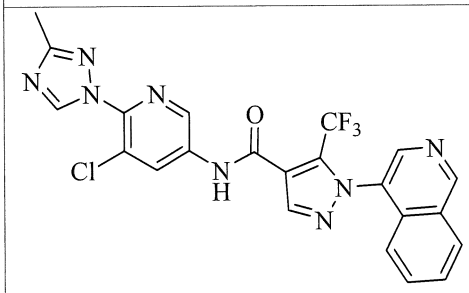
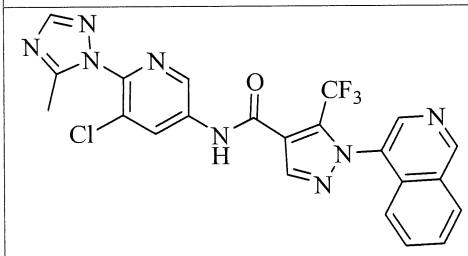
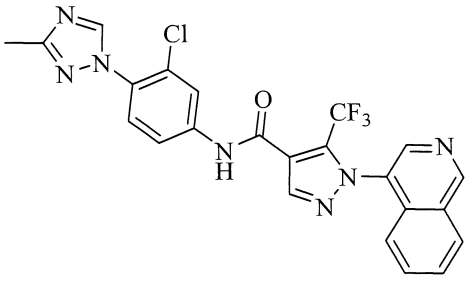
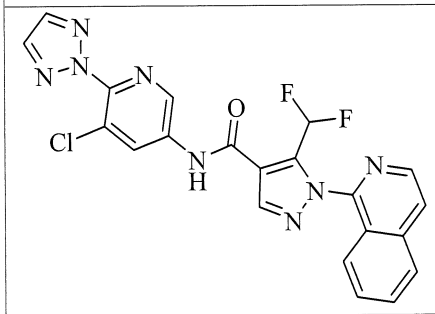
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	27	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	28	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	29	*N*-(3-clo-4-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	30	*N*-(5-clo-6-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	31	*N*-(3-clo-4-(5-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

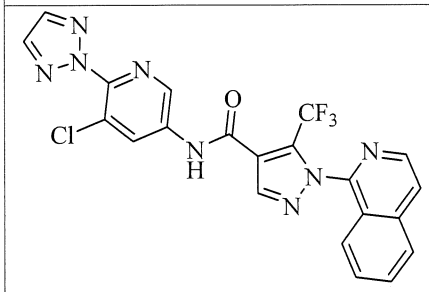
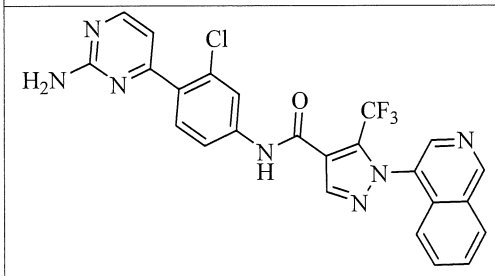
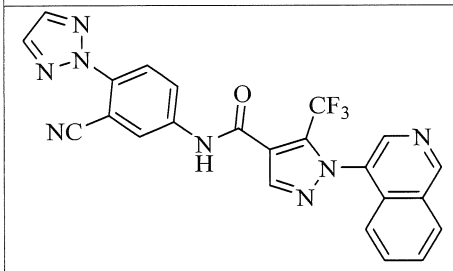
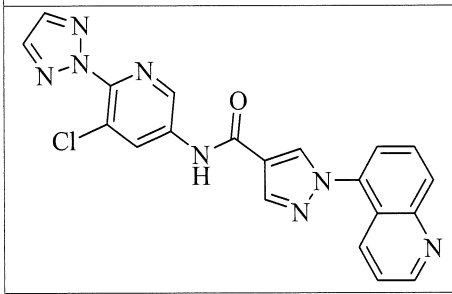
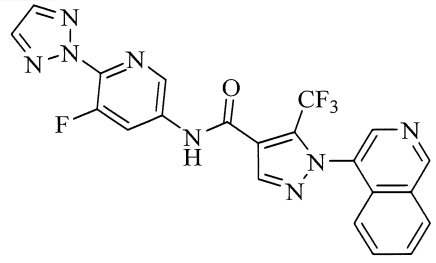
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	32	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	33	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-metylisoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	34	1-(benzofuran-4-yl)-*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	35	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(1-metoxyetyl)-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	36	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

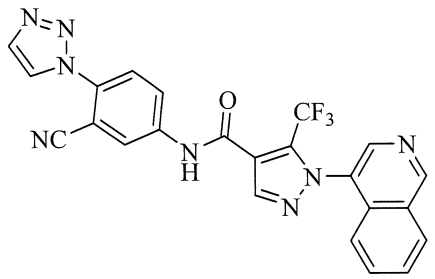
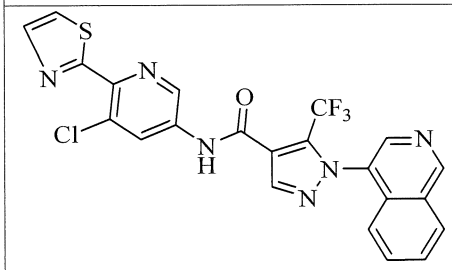
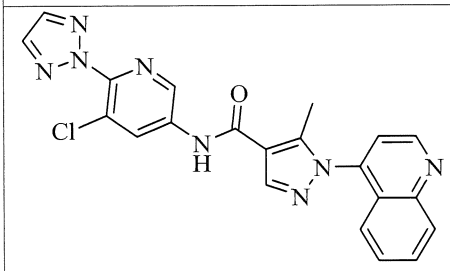
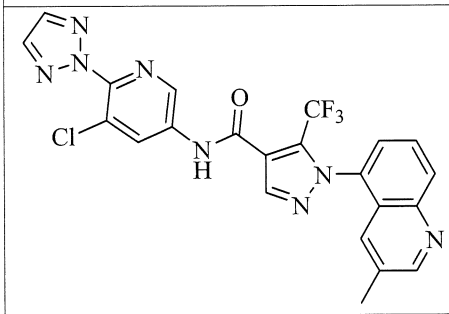
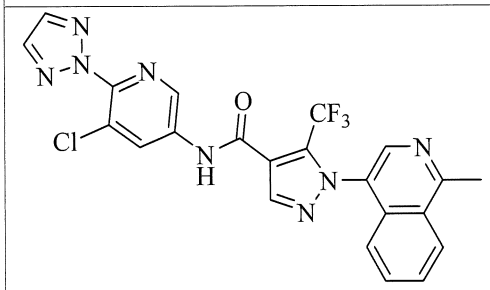
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	37	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	38	*N*-(3-clo-4-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	39	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	40	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	41	*N*-(6-xyano-5-flopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

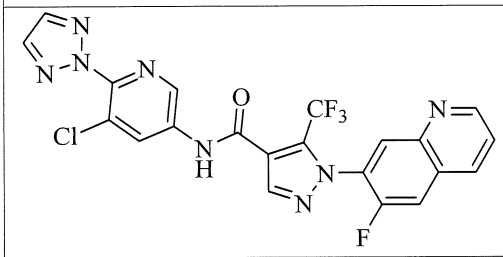
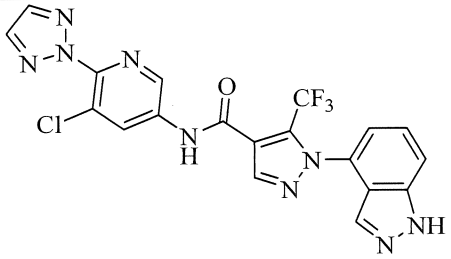
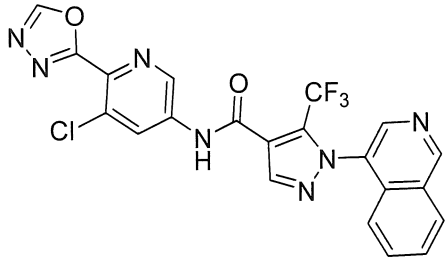
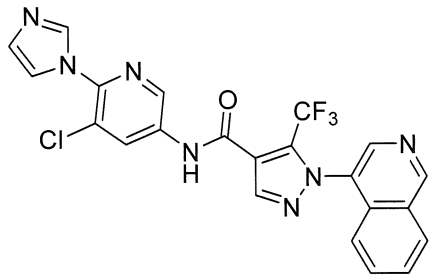
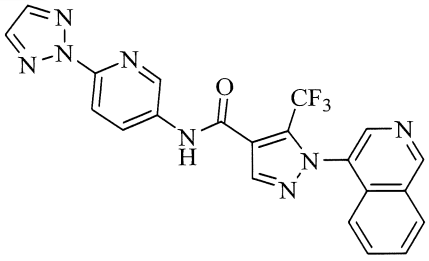
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	42	*N*-(5-clo-6-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	43	*N*-(3-clo-4-(*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	44	metyl 3-clo-5-(3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamiđo) picolinat
	45	*N*-(5-clo-6-((1-metylpiperiđin-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	46	*N*-(5-clo-6-(*1H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

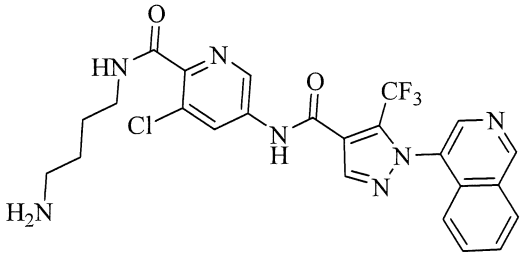
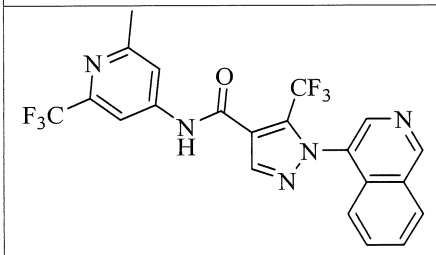
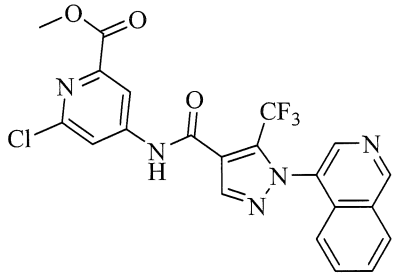
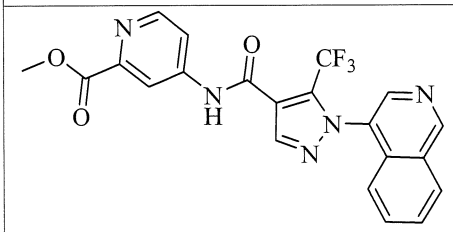
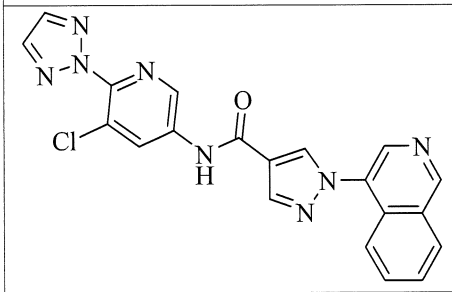
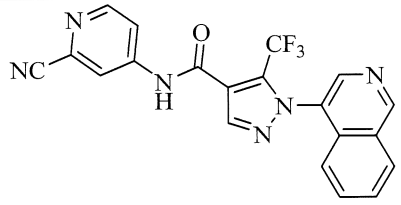
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	47	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	48	*N*-(5-clo-6-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	49	*N*-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	50	*N*-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	51	*N*-(3-clo-4-(5-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

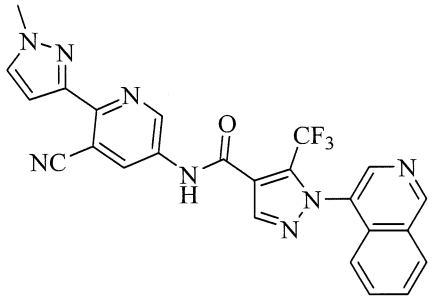
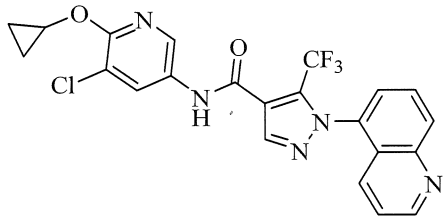
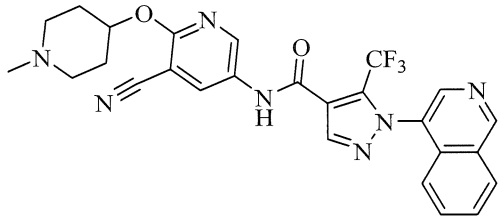
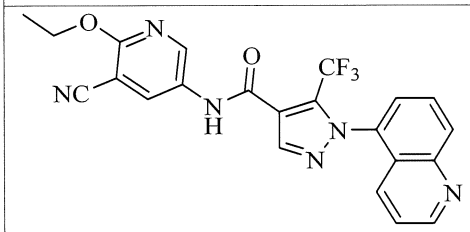
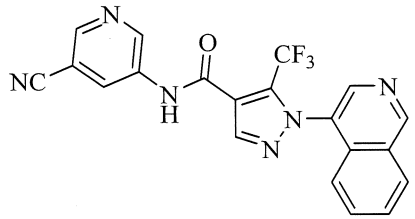
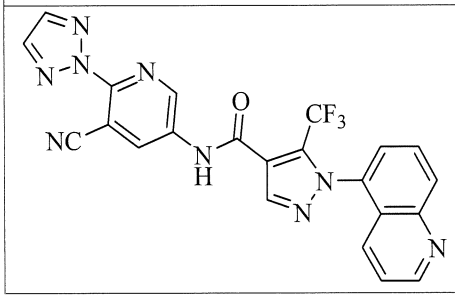
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	52	*N*-(5-clo-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	53	*N*-(5-clo-6-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	54	*N*-(5-clo-6-(5-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	55	*N*-(3-clo-4-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	56	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(điflometyl)-1-(isoquinolin-1-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

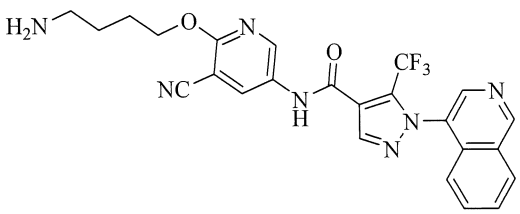
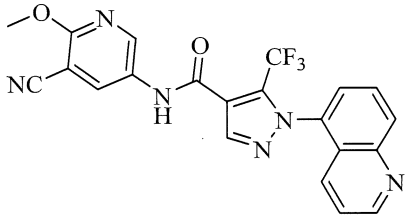
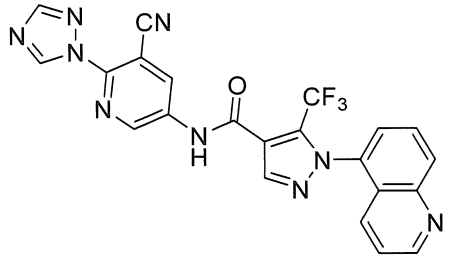
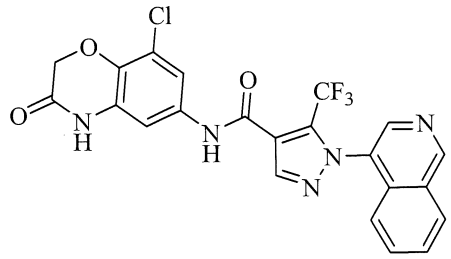
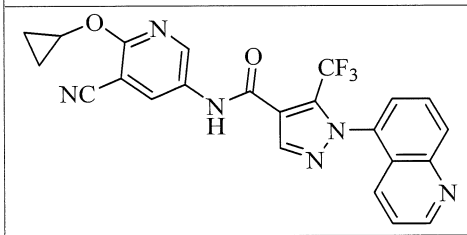
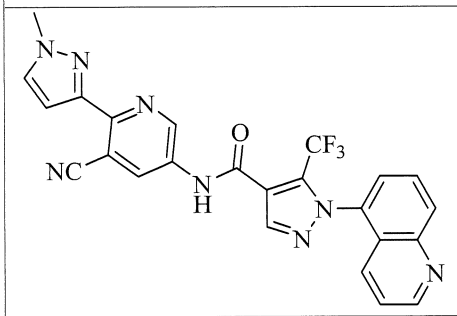
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	57	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	58	*N*-(4-(2-aminopyrimiđin-4-yl)-3-clophenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	59	*N*-(3-xyano-4-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	60	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	61	*N*-(5-flo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

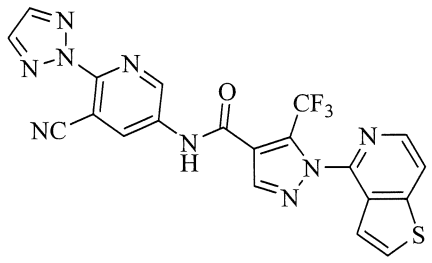
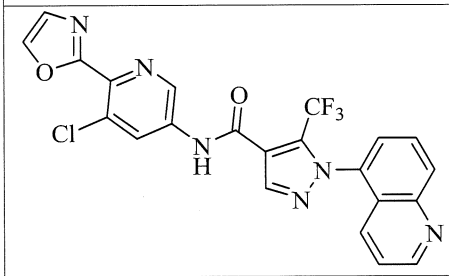
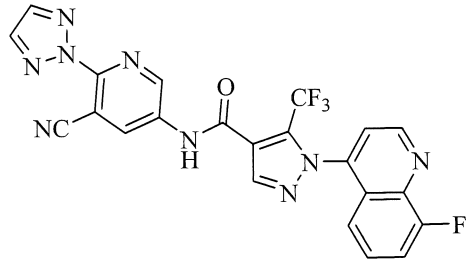
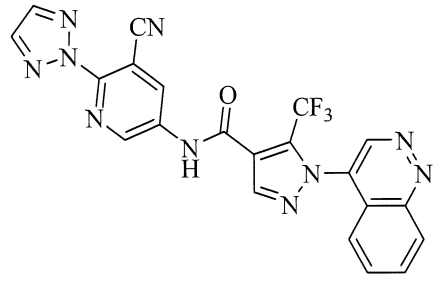
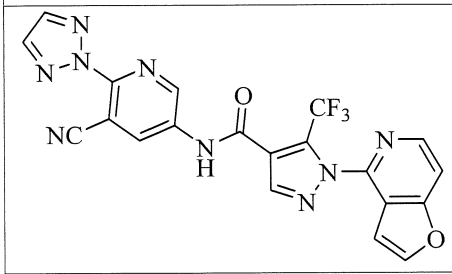
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	62	*N*-(3-xyano-4-(*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	63	*N*-(5-clo-6-(thiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	64	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	65	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	66	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

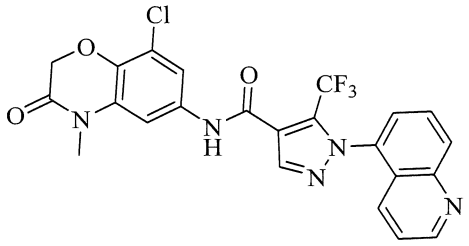
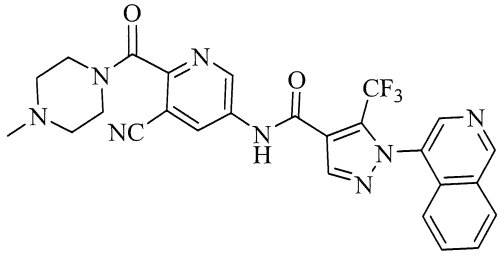
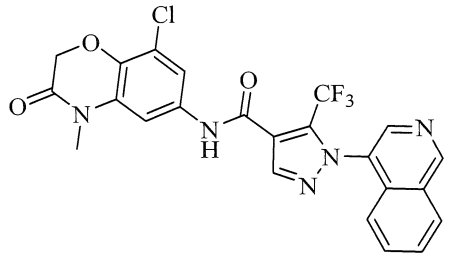
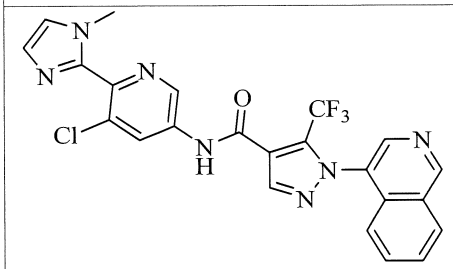
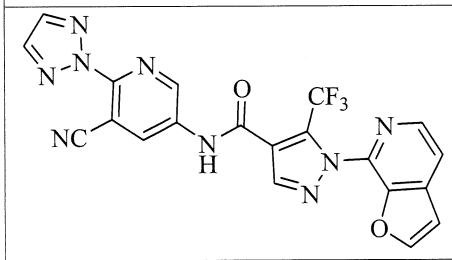
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	67	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-floquinolin-7-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	68	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(*1H*-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	69	*N*-(5-clo-6-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	70	*N*-(5-clo-6-(*1H*-imiđazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	71	*N*-(6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

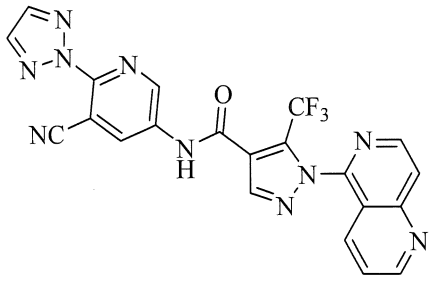
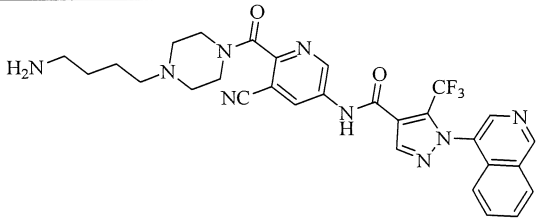
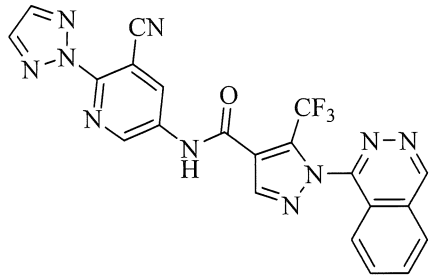
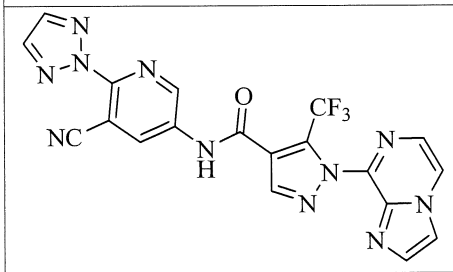
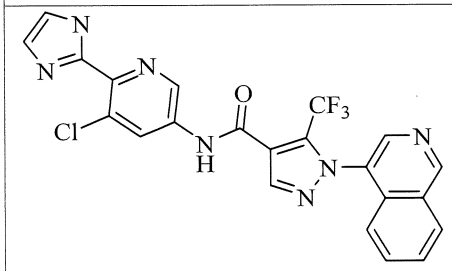
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	72	*N*-(4-aminobutyl)-3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit
	73	1-(isoquinolin-4-yl)-*N*-(2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	74	metyl 6-clo-4-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat
	75	metyl 4-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat
	76	*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	77	*N*-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

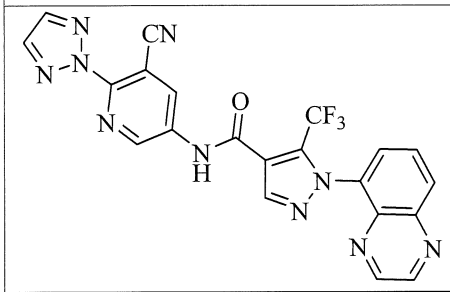
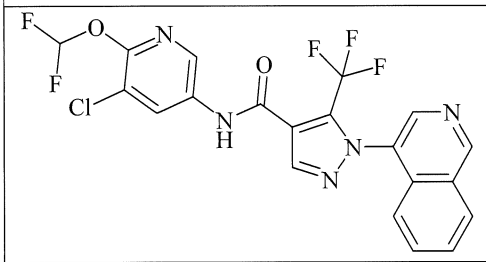
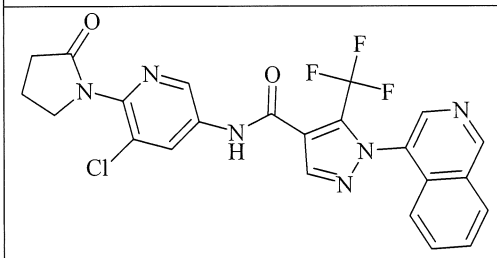
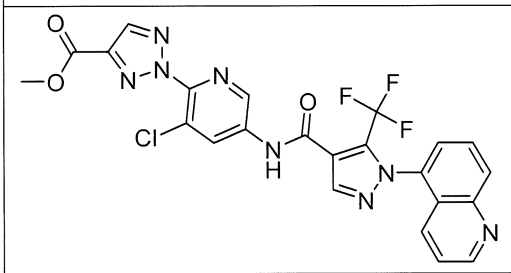
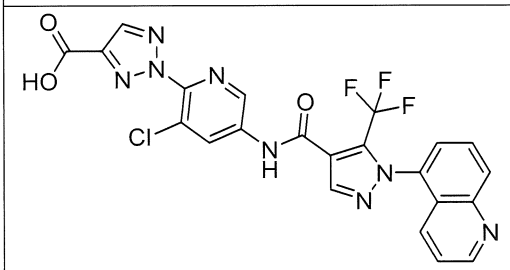
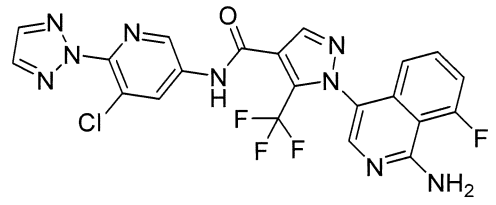
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	78	*N*-(5-xyano-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	79	*N*-(5-clo-6-xyclopropoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	80	*N*-(5-xyano-6-((1-metylpiperiđin-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	81	*N*-(5-xyano-6-etoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	82	*N*-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	83	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

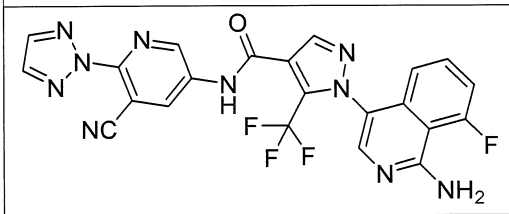
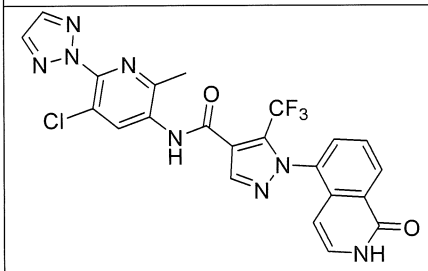
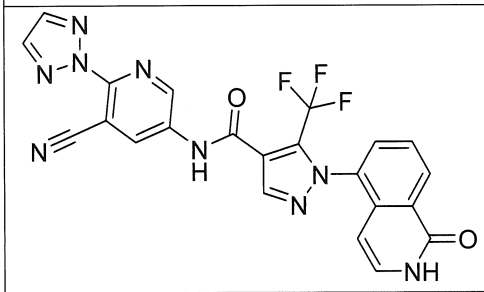
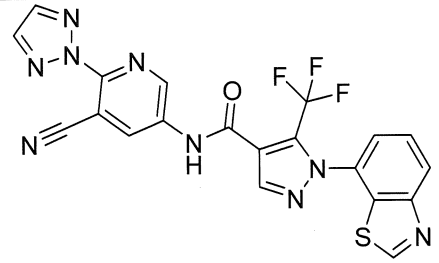
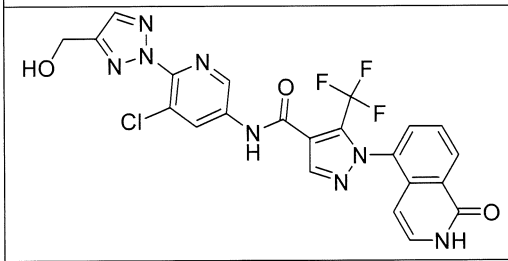
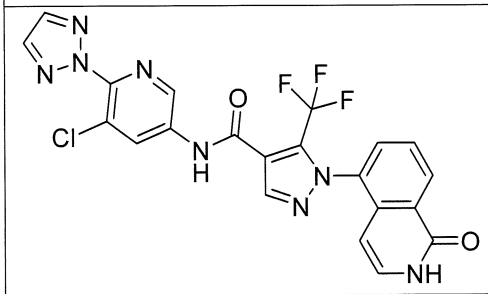
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	84	*N*-(6-(4-aminobutoxy)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	85	*N*-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	86	*N*-(5-xyano-6-(*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	87	*N*-(8-clo-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	88	*N*-(5-xyano-6-xyclopropoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	89	*N*-(5-xyano-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

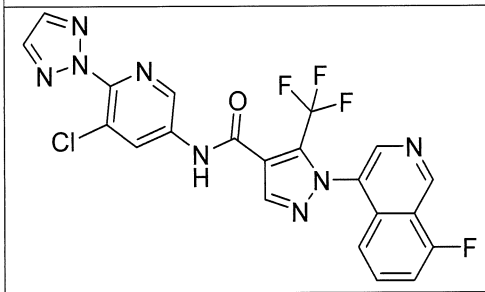
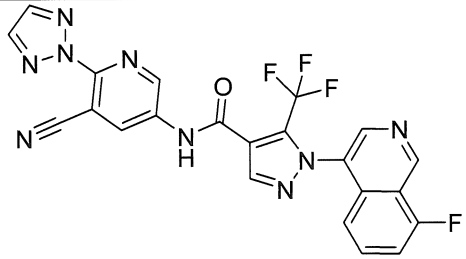
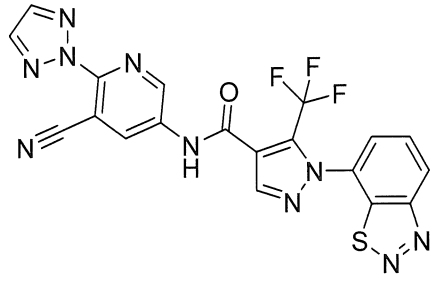
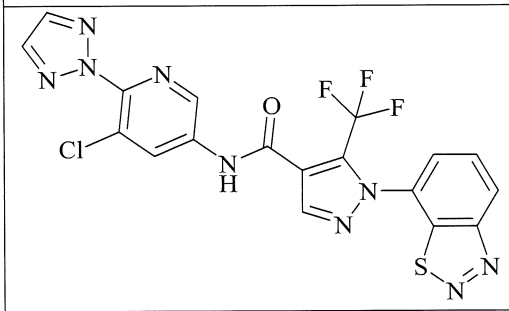
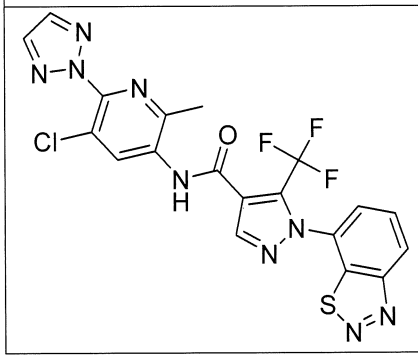
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	90	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	91	*N*-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	92	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	93	1-(xinolin-4-yl)-*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	94	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

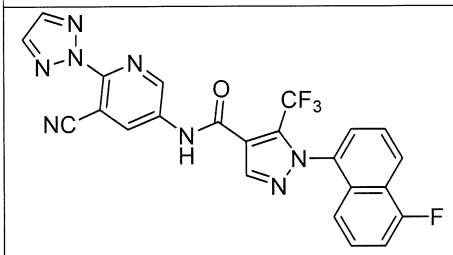
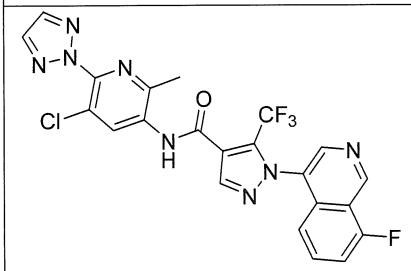
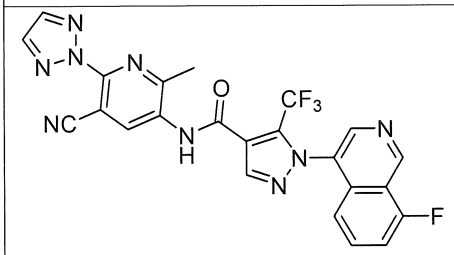
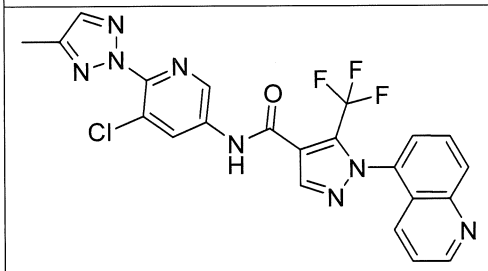
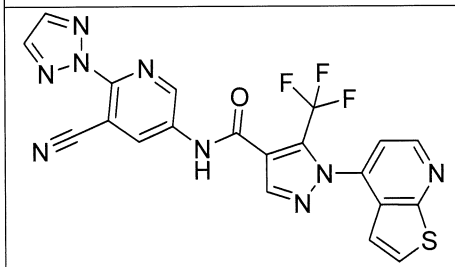
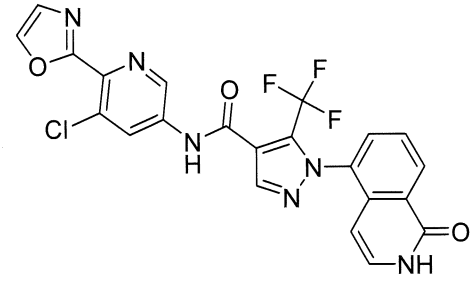
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	95	*N*-(8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	96	*N*-(5-xyano-6-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	97	*N*-(8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	98	*N*-(5-clo-6-(1-metyl-*1H*-imiđazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	99	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

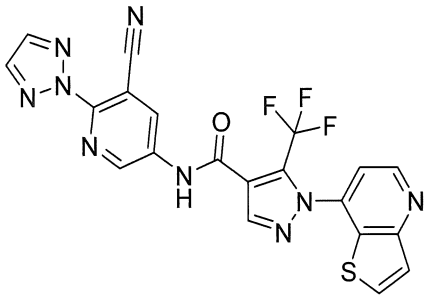
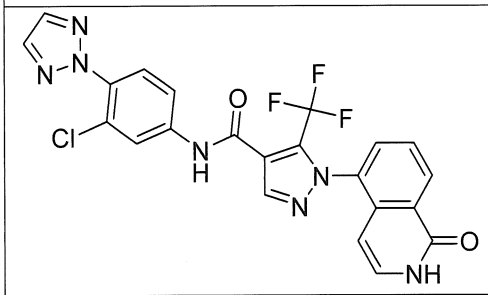
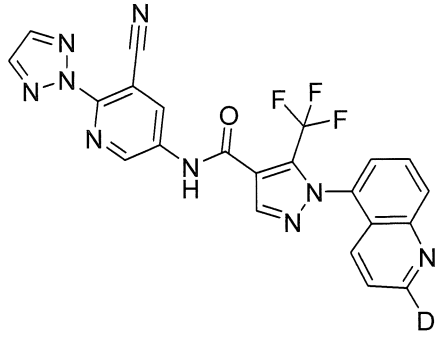
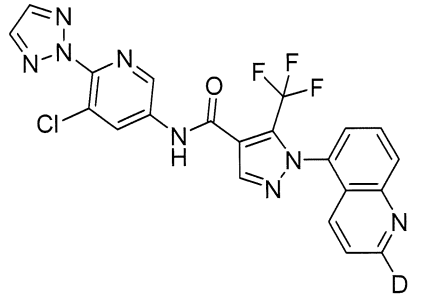
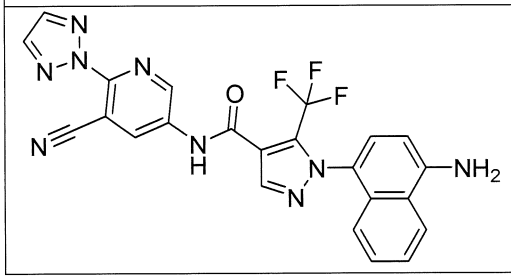
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	100	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,6-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	101	*N*-(6-(4-(4-aminobutyl)piperazin-1-carbonyl)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	102	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(phtalazin-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	103	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	104	*N*-(5-clo-6-(*1H*-imiđazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit

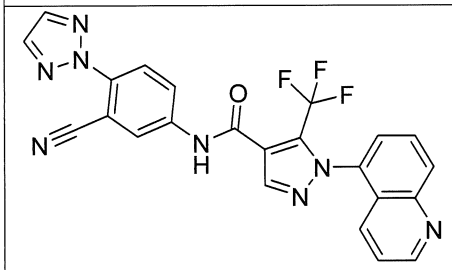
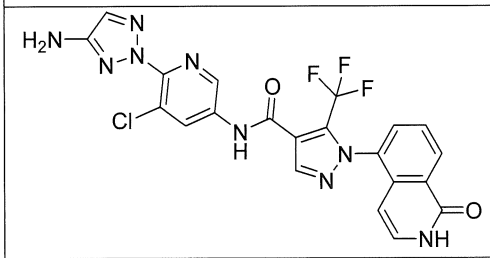
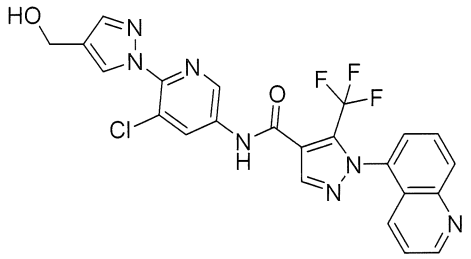
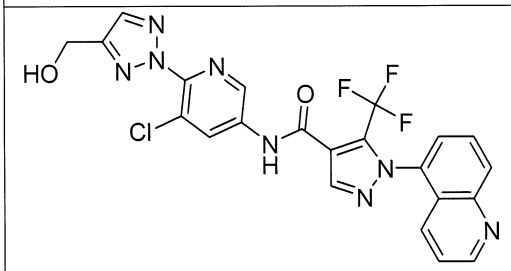
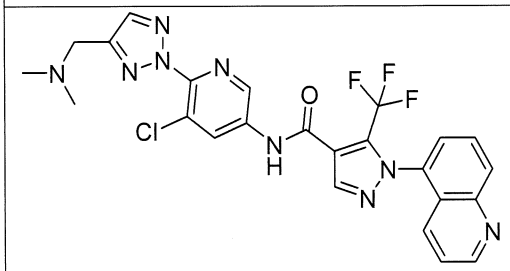
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	105	*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinoxalin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit
	106	N-(5-clo-6-(điflometoxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	107	N-(5-clo-6-(2-oxopyroliđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	108	metyl2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
	109	Axit 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
	110	1-(1-amino-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

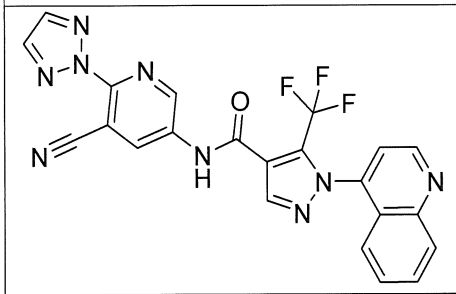
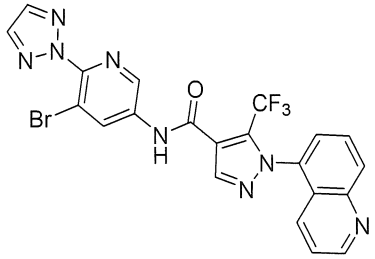
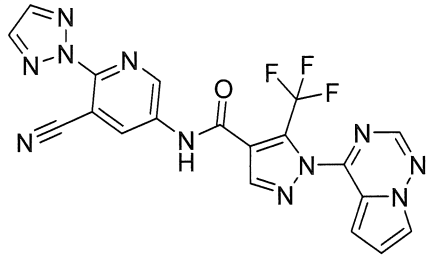
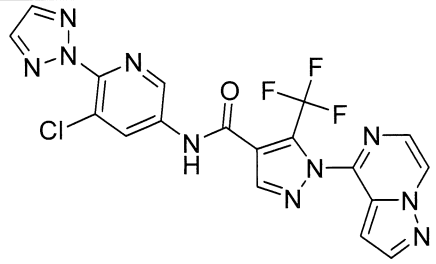
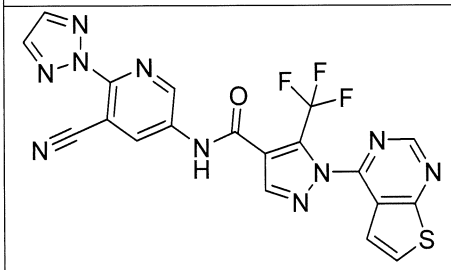
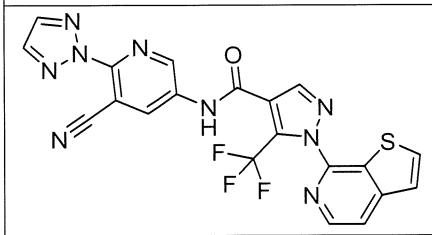
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	111	1-(1-amino-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	112	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	113	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	114	1-(benzo[d]thiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	115	N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	116	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-hyđroxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

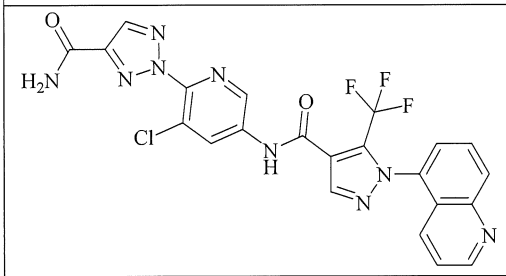
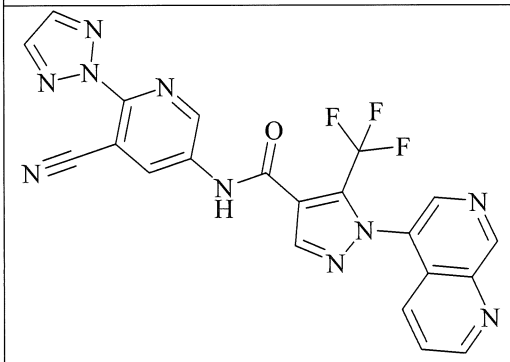
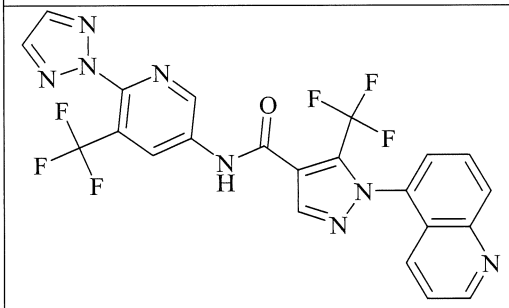
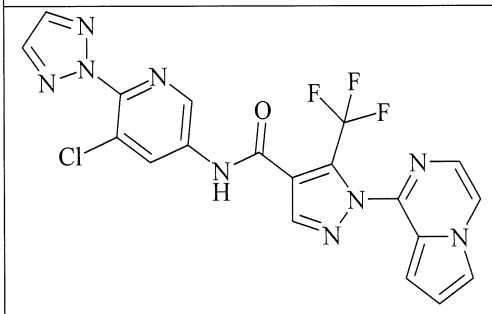
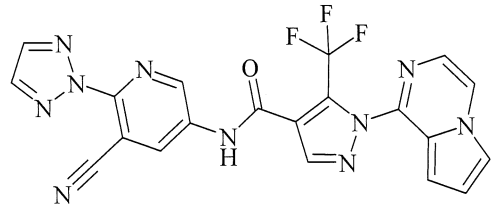
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	117	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	118	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	119	1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	120	1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	121	1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

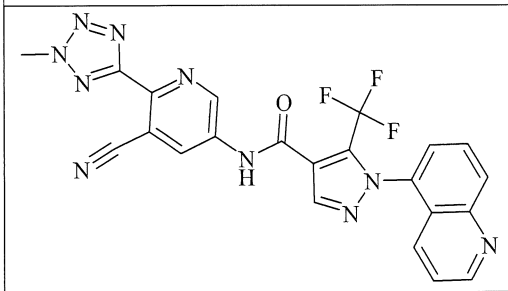
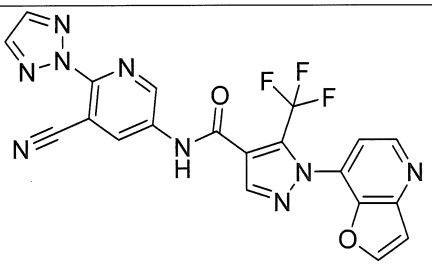
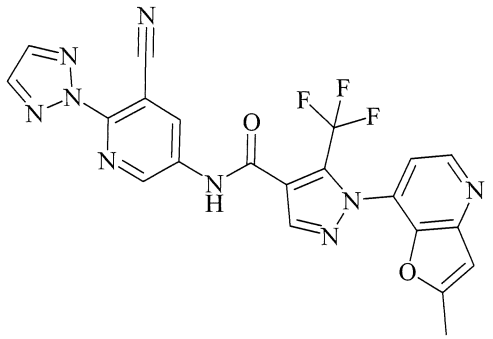
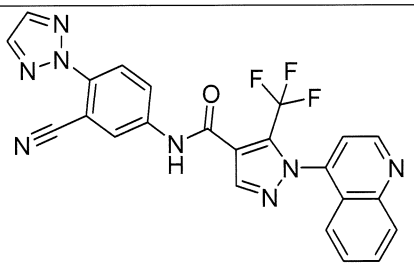
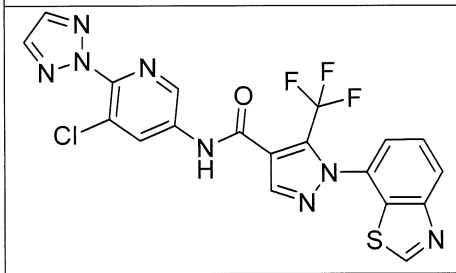
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	122	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(5-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	123	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	124	N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	125	N-(5-clo-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	126	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	127	N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

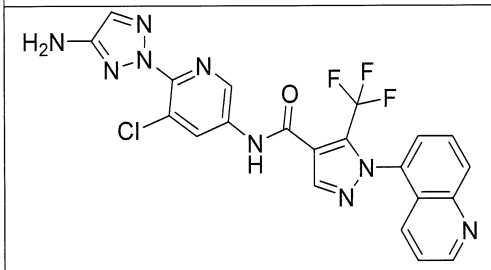
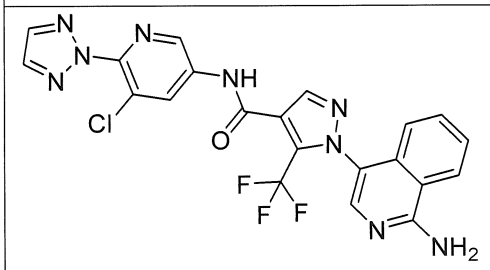
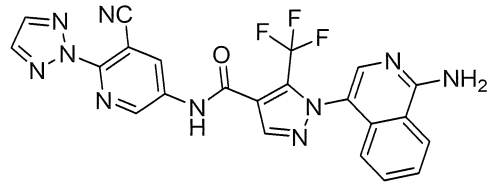
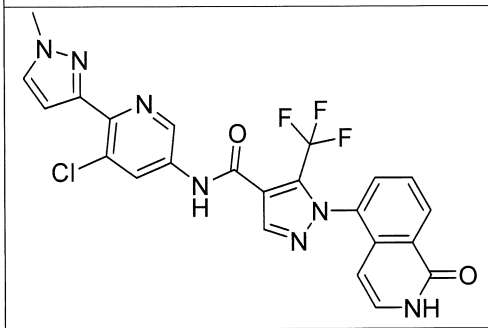
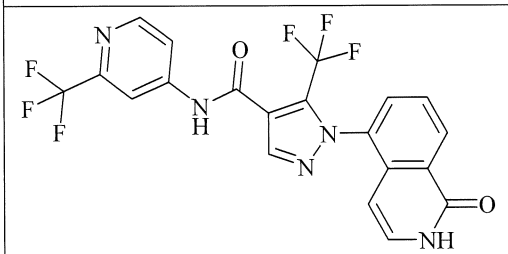
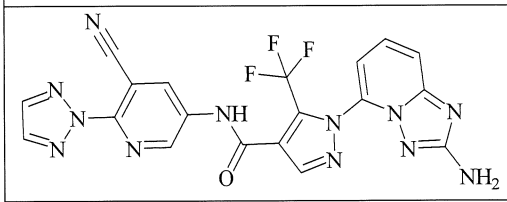
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	128	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	129	N-(3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	130	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-D-quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	131	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-Dquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	132	1-(4-aminonaphtalen-1-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

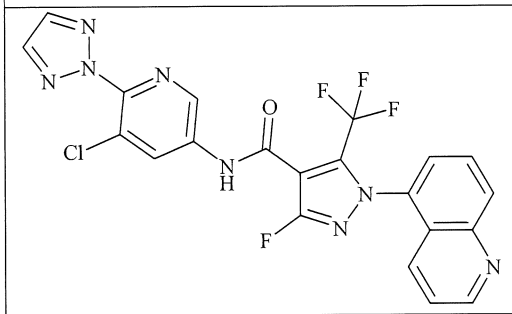
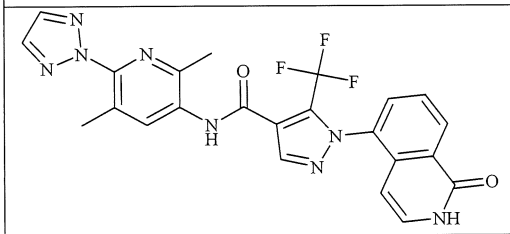
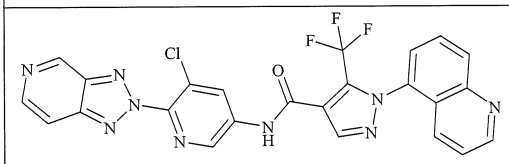
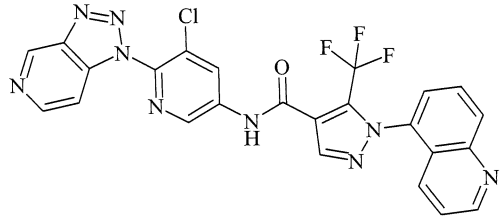
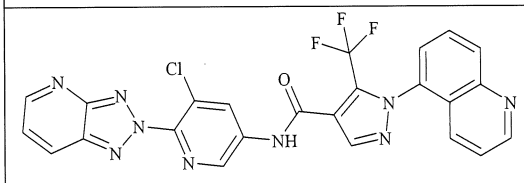
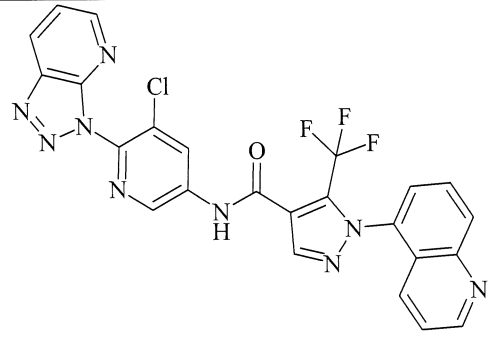
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	133	N-(3-xyano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	134	N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	135	N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	136	N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	137	N-(5-clo-6-(4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

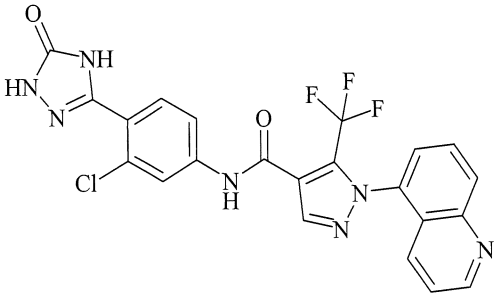
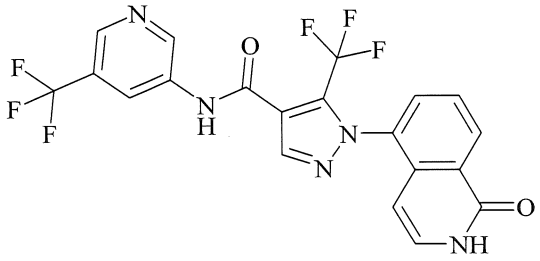
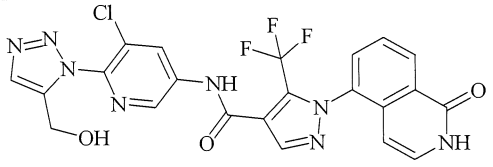
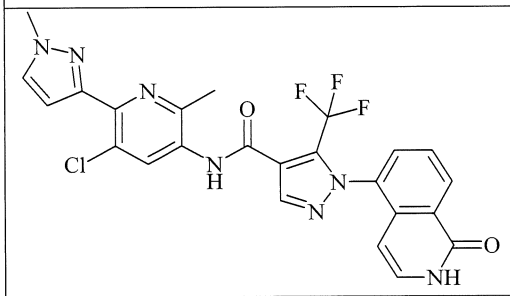
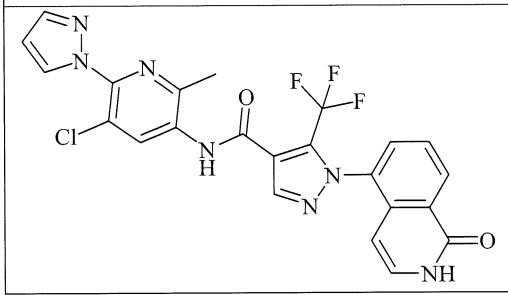
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	138	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	139	N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	140	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	141	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	142	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	143	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

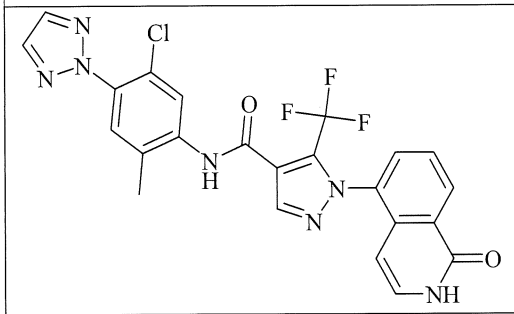
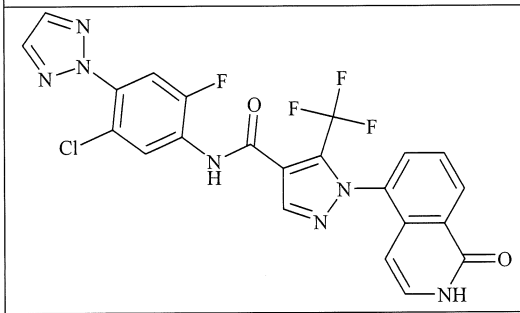
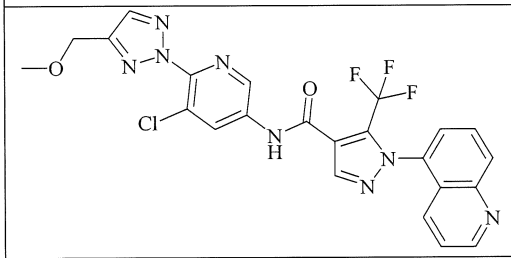
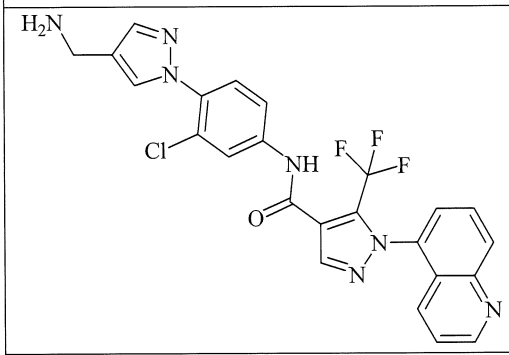
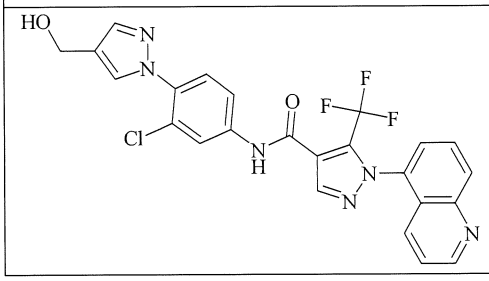
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	144	2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit
	145	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,7-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	146	N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	147	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	148	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

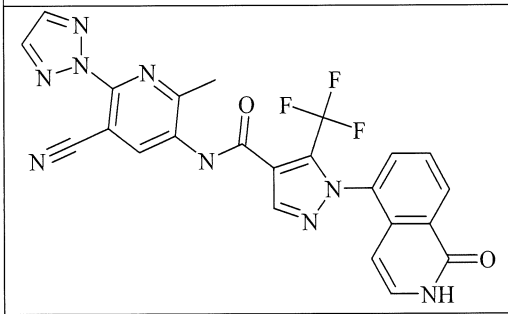
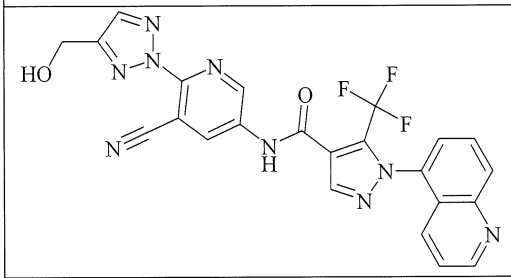
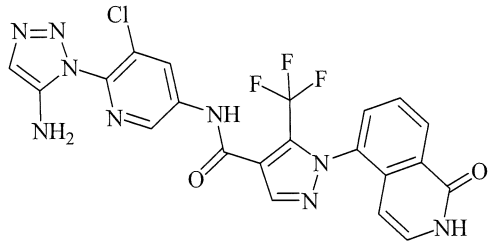
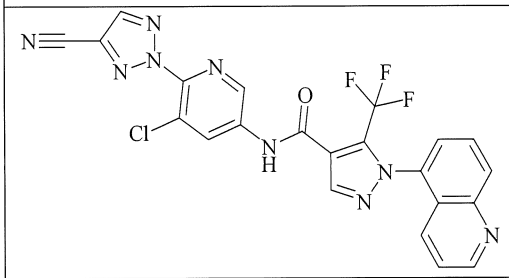
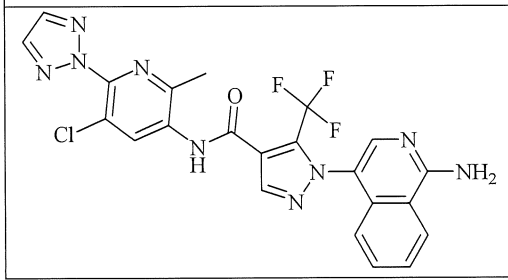
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	149	N-(5-xyano-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	150	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	151	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	152	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	153	1-(benzo[d]thiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

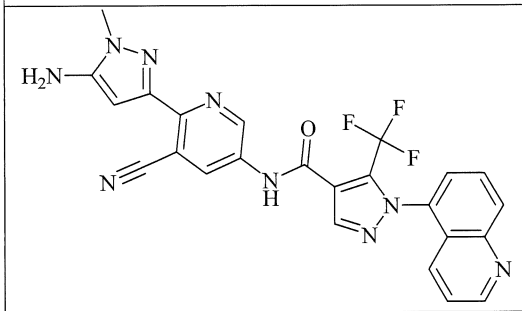
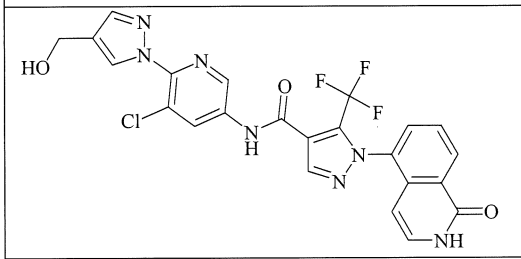
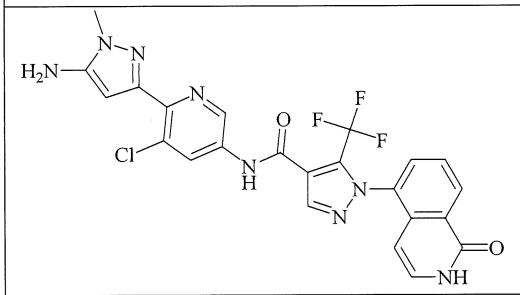
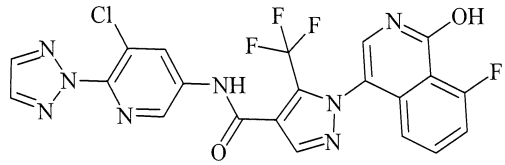
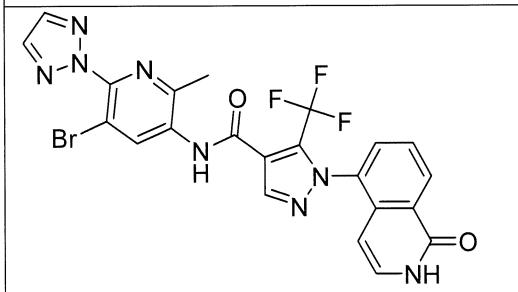
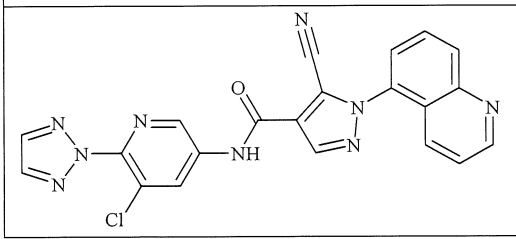
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	154	N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	155	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	156	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	157	N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	158	1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	159	1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

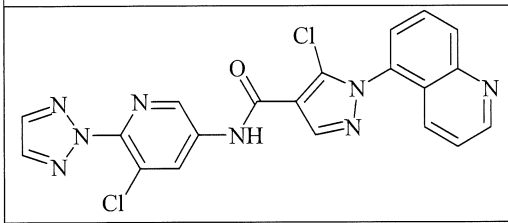
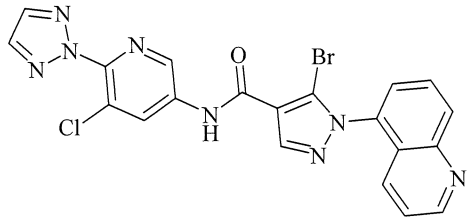
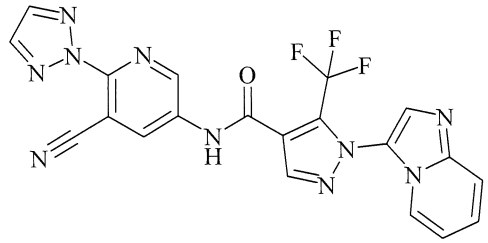
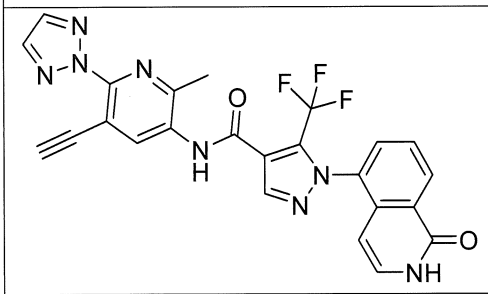
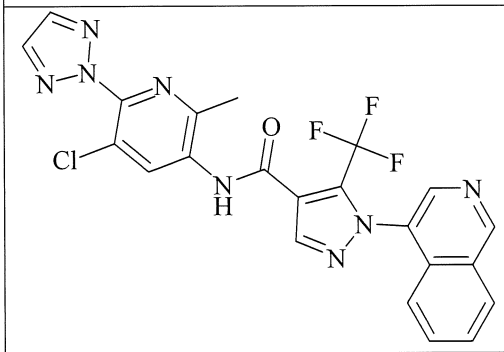
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	160	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	161	N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	162	N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	163	N-(6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	164	N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	165	N-(6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

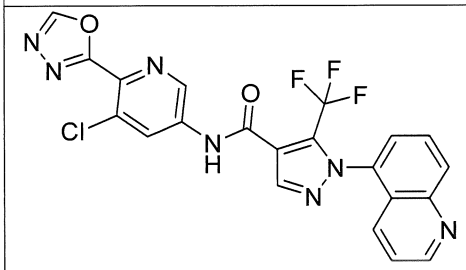
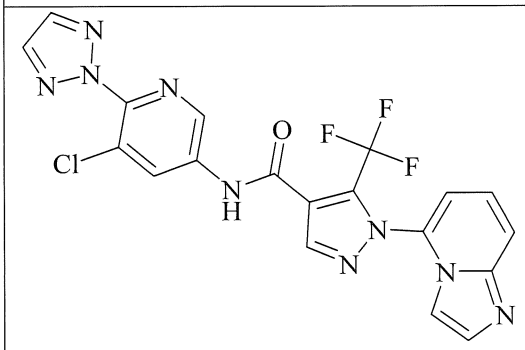
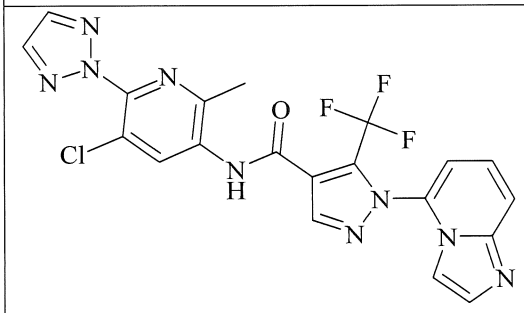
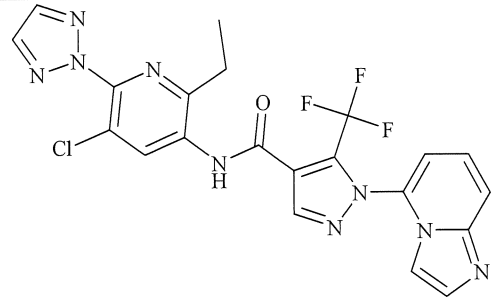
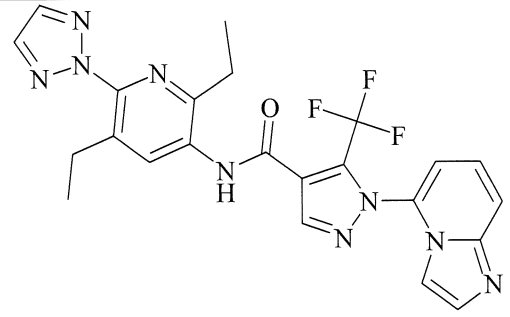
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	166	N-(3-clo-4-(5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	167	1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	168	N-(5-clo-6-(5-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	169	N-(5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	170	N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

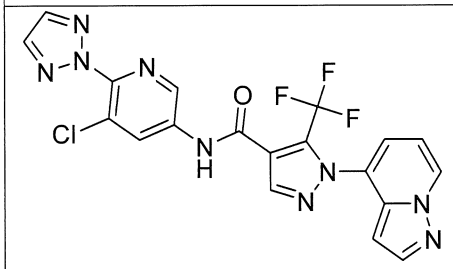
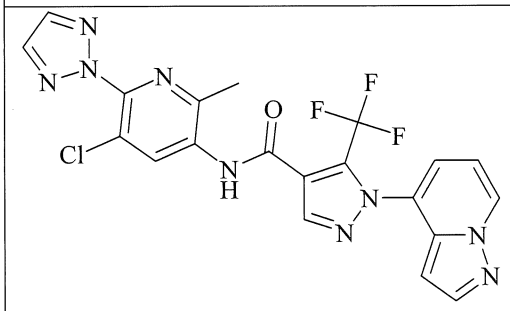
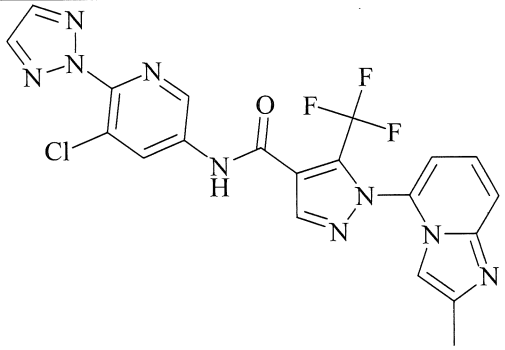
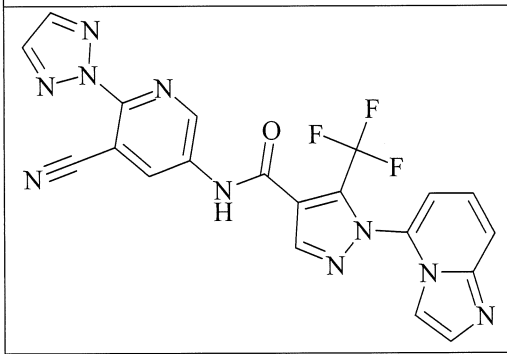
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	171	N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	172	N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	173	N-(5-clo-6-(4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	174	N-(4-(4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-clophenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	175	N-(3-clo-4-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

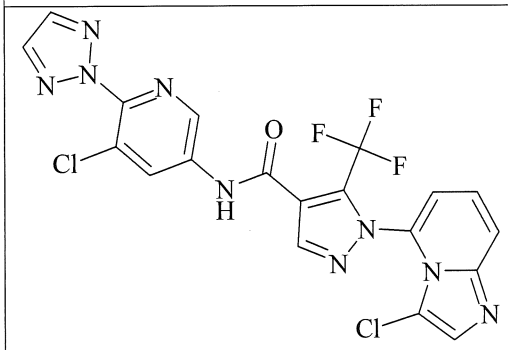
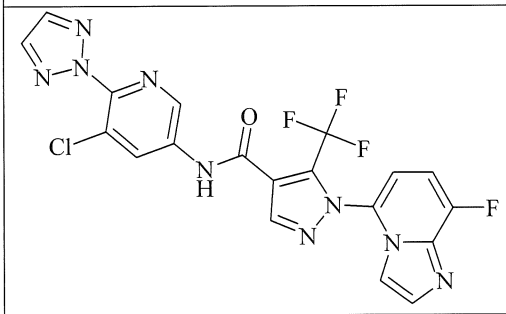
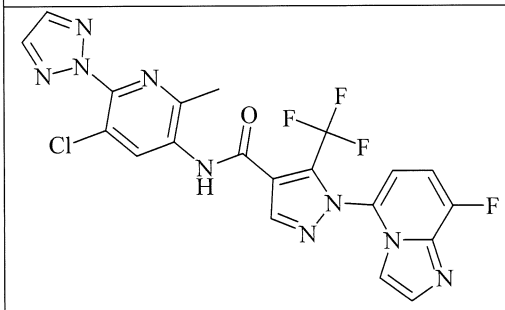
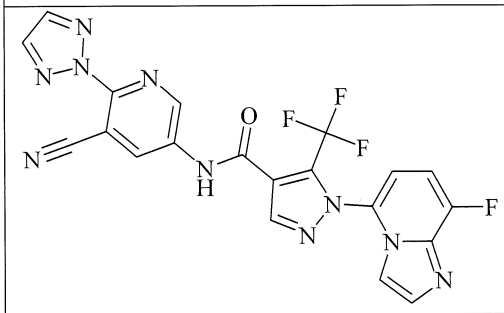
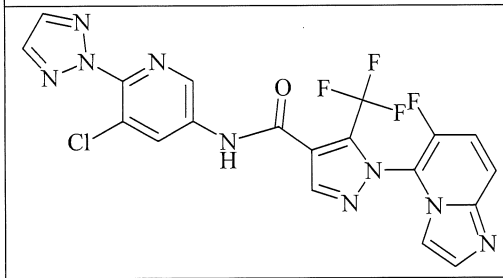
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	176	N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	177	N-(5-xyano-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	178	N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	179	N-(5-clo-6-(4-xyano-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	180	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

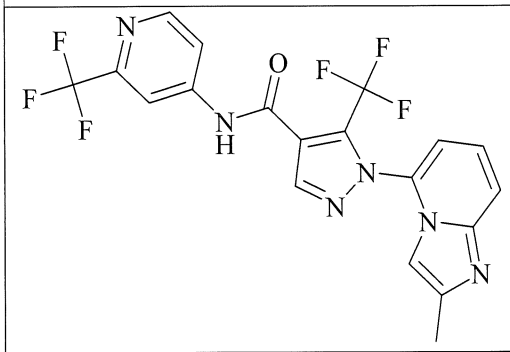
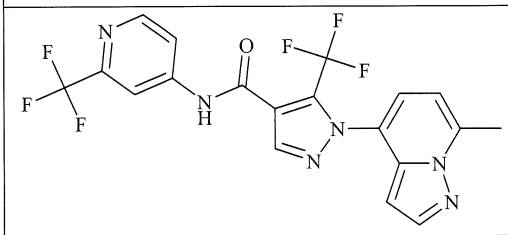
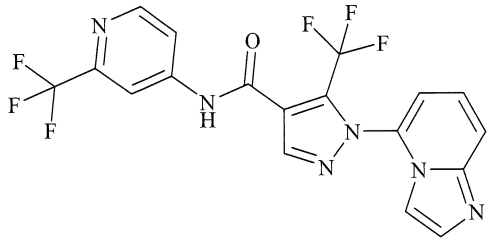
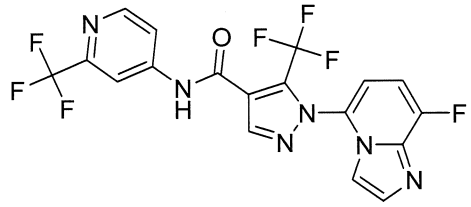
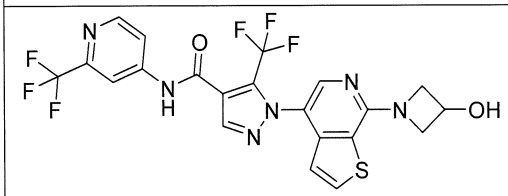
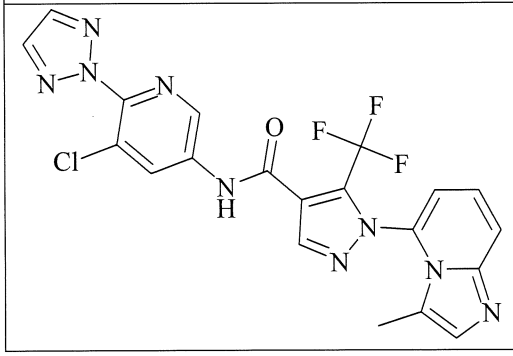
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	181	N-(6-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	182	N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	183	N-(6-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	184	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-hyđroxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	185	N-(5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	186	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-xyano-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

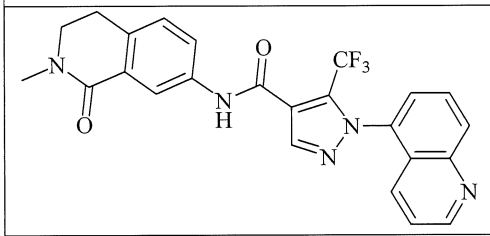
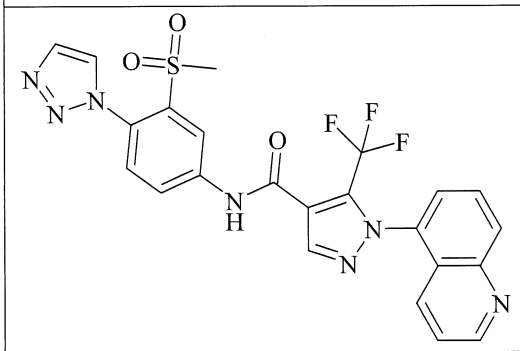
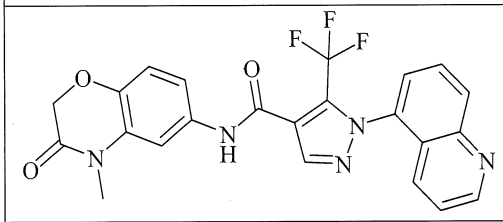
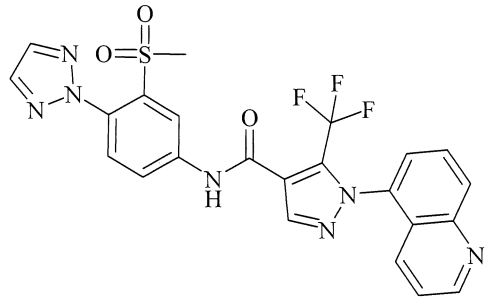
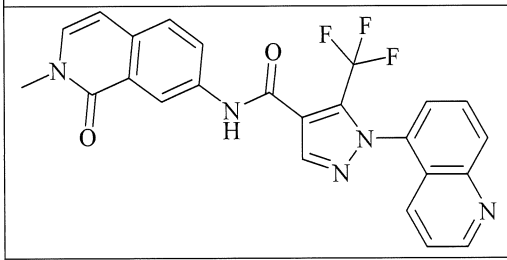
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	187	5-clo-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	188	5-bromo-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	189	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	190	N-(5-etynyl-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	191	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

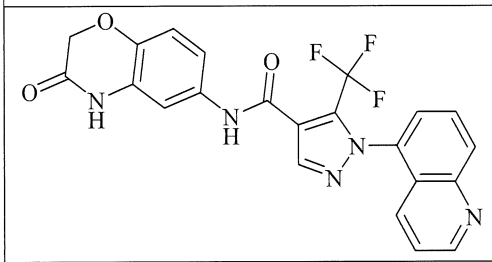
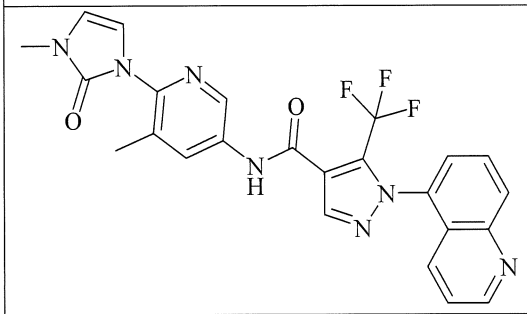
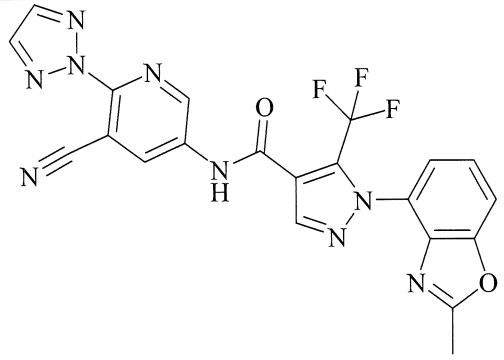
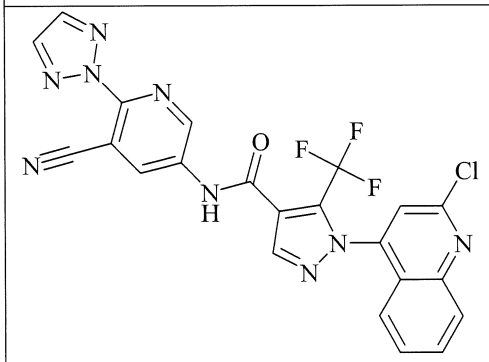
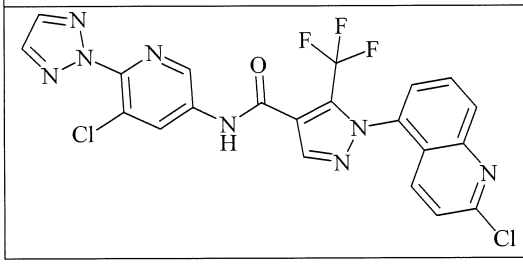
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	192	N-(5-clo-6-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	193	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	194	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	195	N-(5-clo-2-etyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	196	*N*-(2,5-đietyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

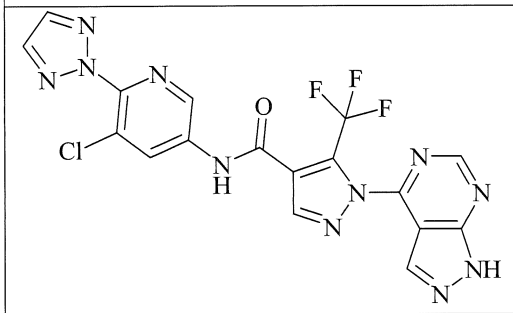
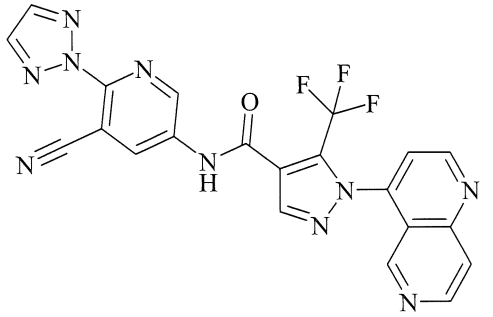
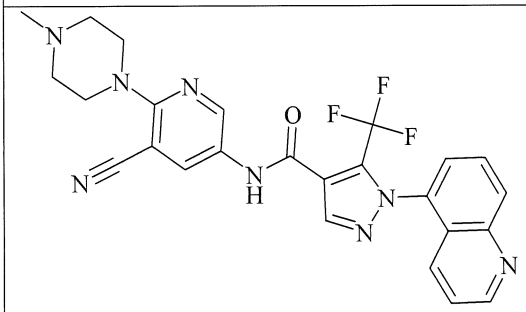
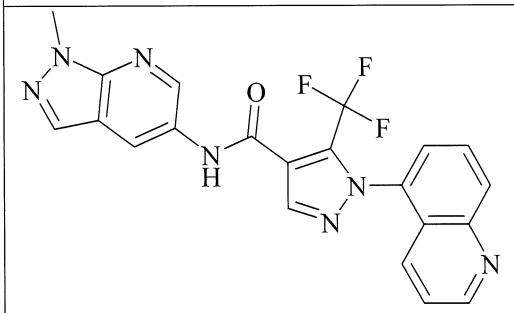
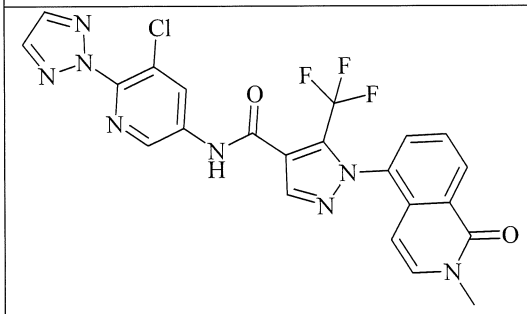
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	197	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	198	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	199	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	200	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

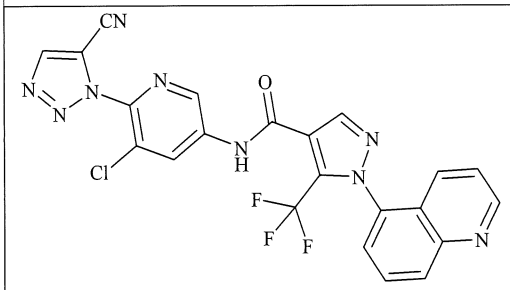
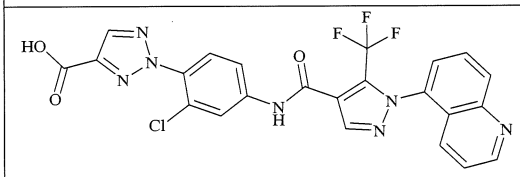
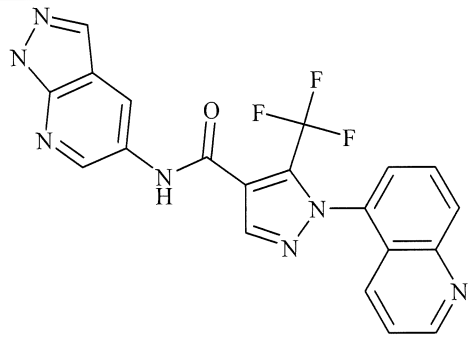
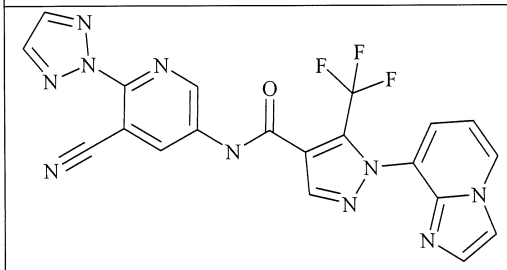
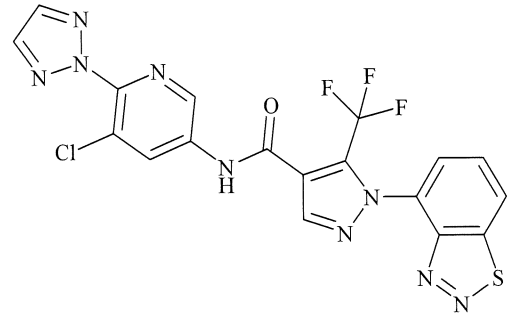
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	201	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-cloimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	202	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	203	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	204	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	205	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

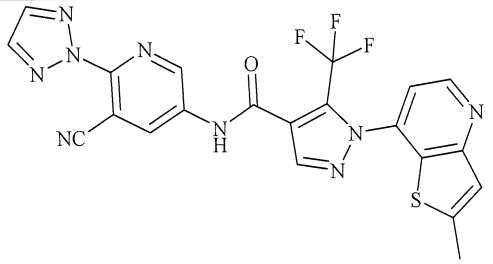
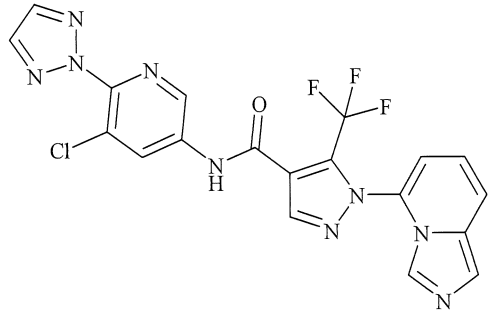
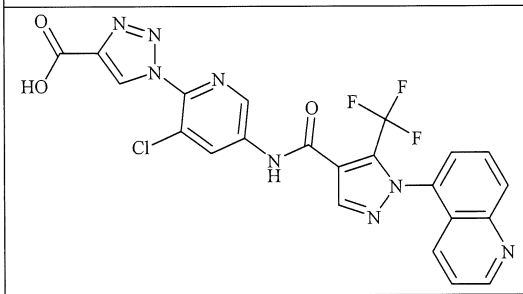
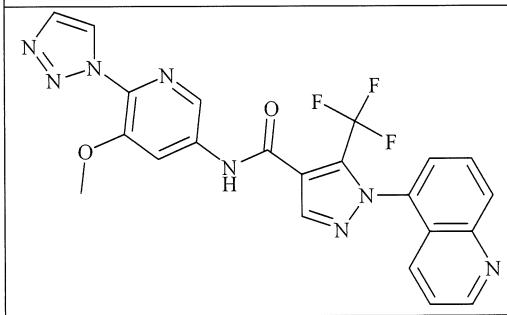
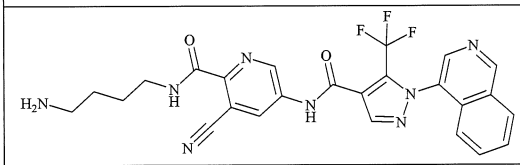
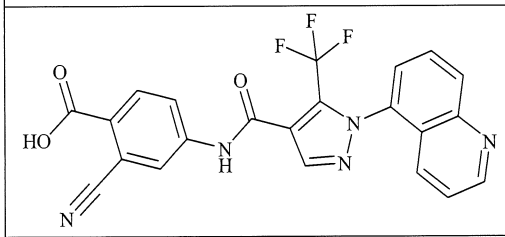
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	206	1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	207	1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	208	1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	209	1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	210	1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	211	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

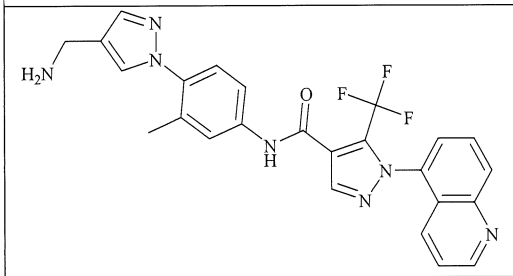
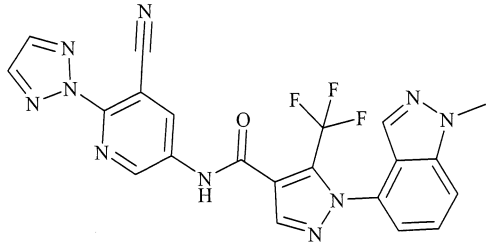
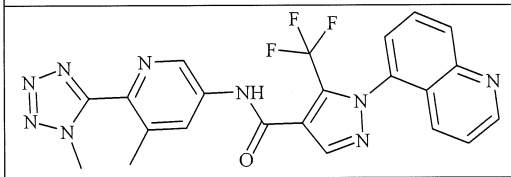
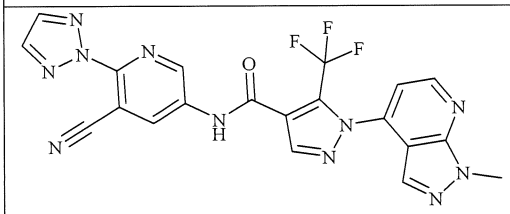
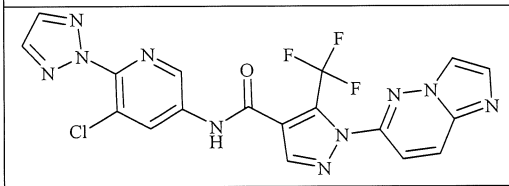
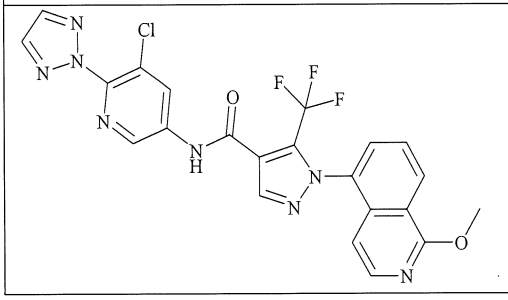
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	212	*N*-(2-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroisoquinolin-7-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	213	*N* -(3-(metylsulfonyl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	214	N-(4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	215	*N* -(3-(metylsulfonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	216	*N* -(2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-7-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

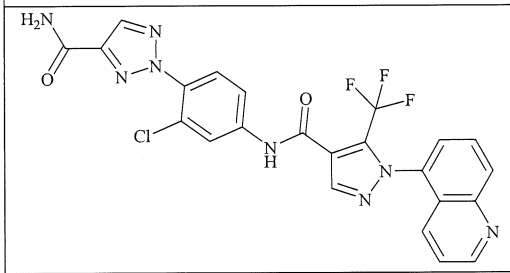
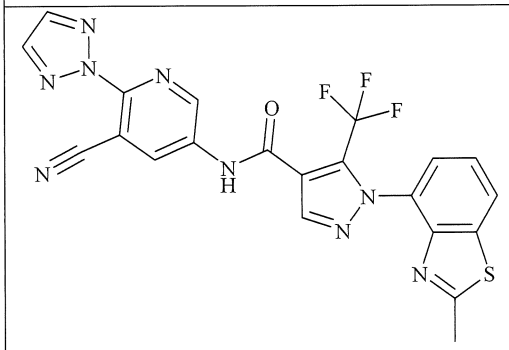
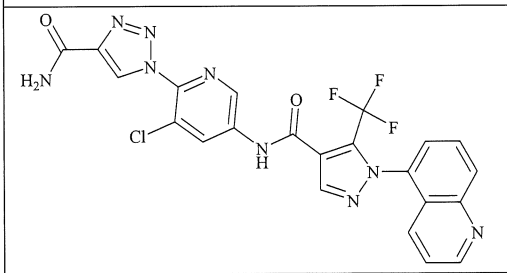
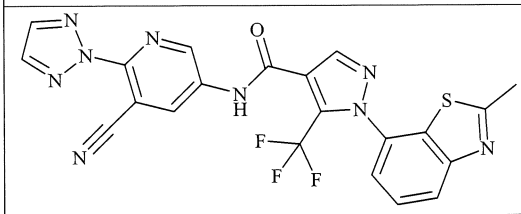
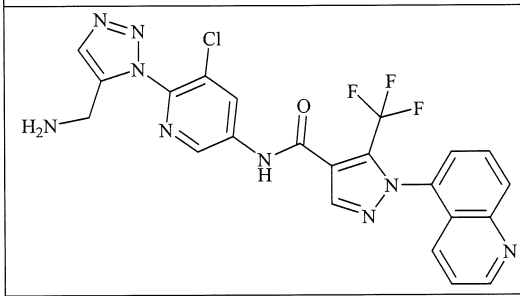
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	217	N-(3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	218	*N* -(5-metyl-6-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1H-imiđazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	219	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]oxazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	220	1-(2-cloquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	221	*N*-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-cloquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

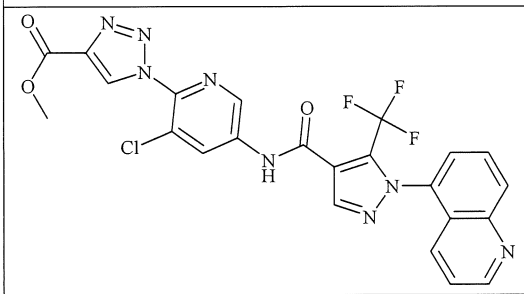
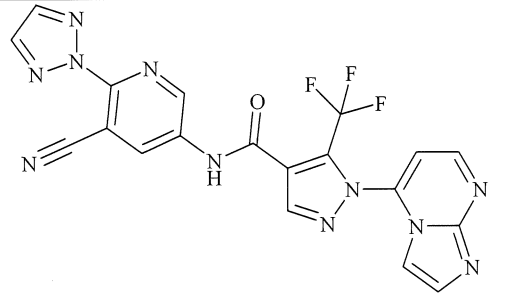
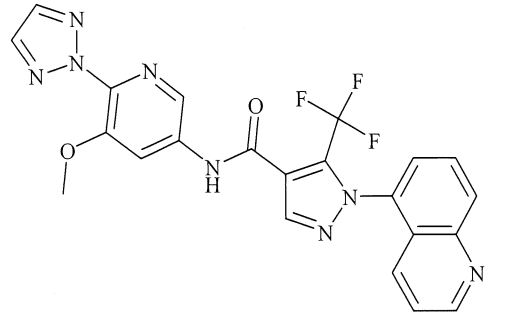
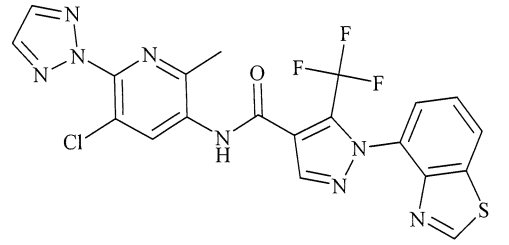
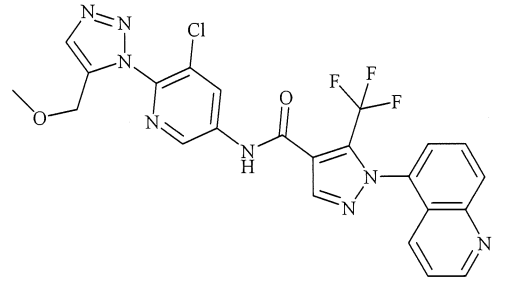
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	222	*N*-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	223	*N*-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,6-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	224	*N*-(5-xyano-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit
	225	N-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	226	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

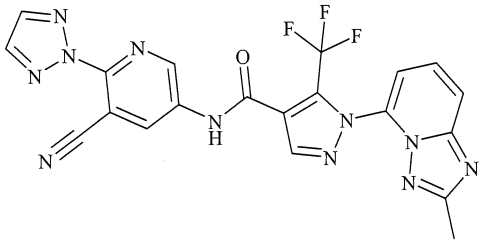
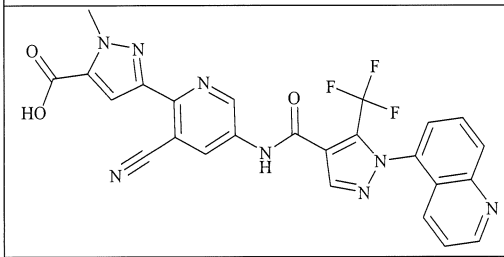
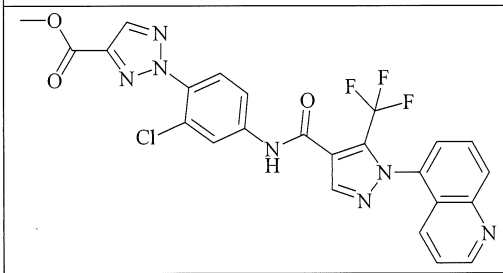
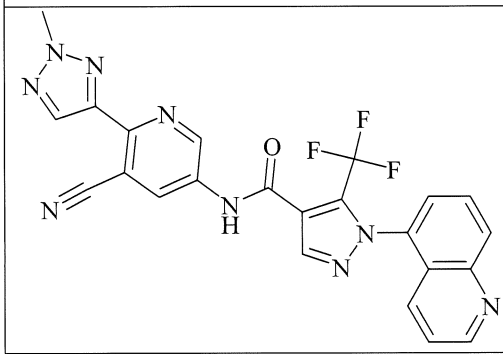
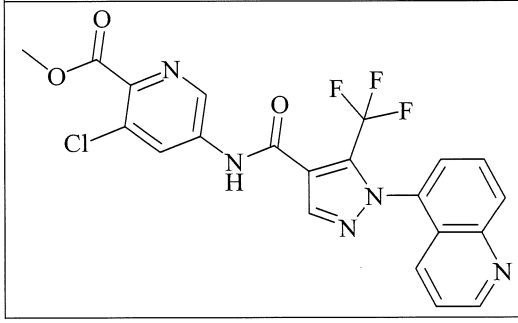
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	227	N-(5-clo-6-(5-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	228	Axit 2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
	229	N-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	230	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	231	1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

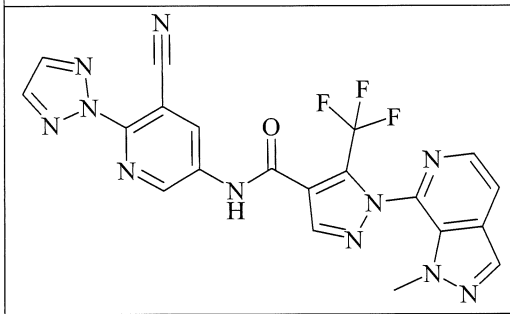
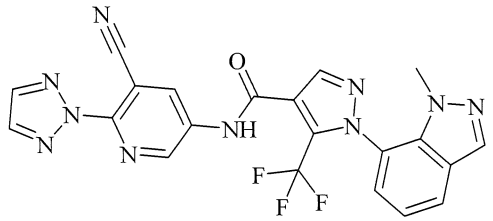
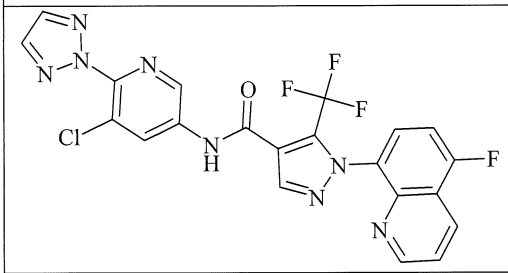
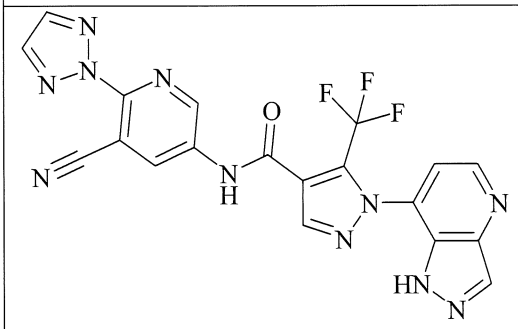
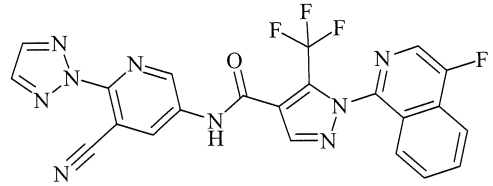
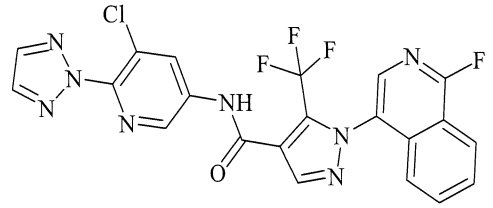
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	232	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	233	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	234	Axit 1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
	235	N-(5-metoxy-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	236	N-(4-aminobutyl)-3-xyano-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit
	237	Axit 2-xyano-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)benzoic

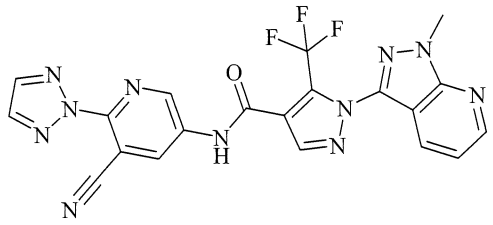
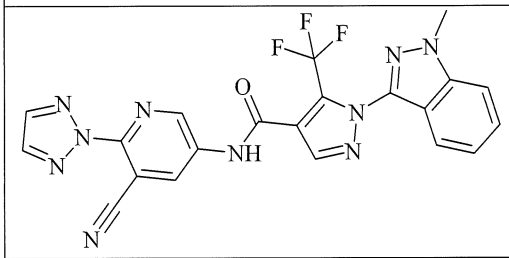
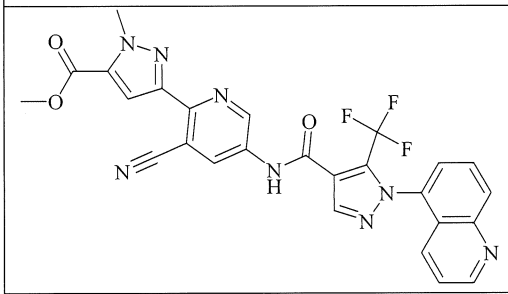
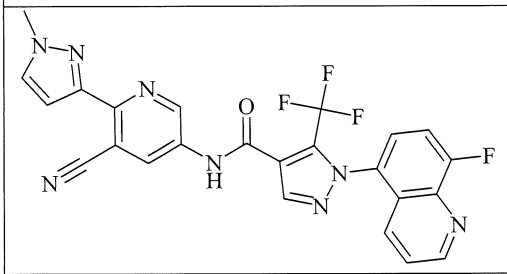
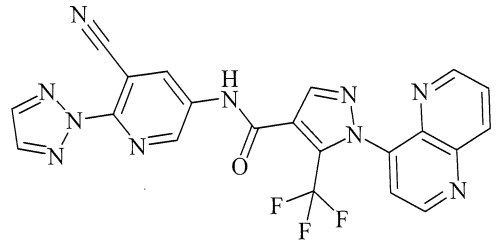
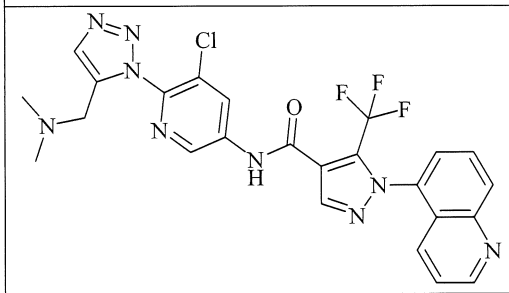
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	238	N-(4-(4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metylphenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	239	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	240	N-(5-metyl-6-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	241	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	242	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	243	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

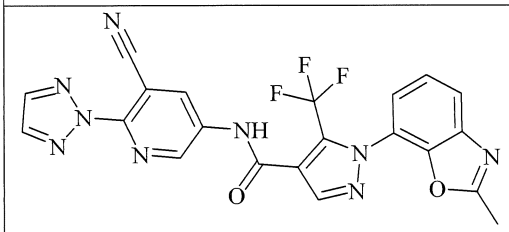
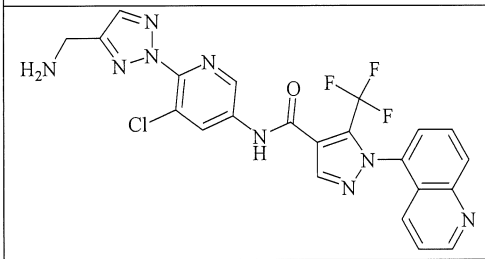
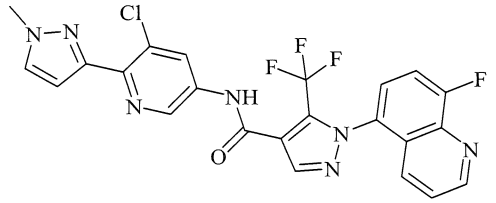
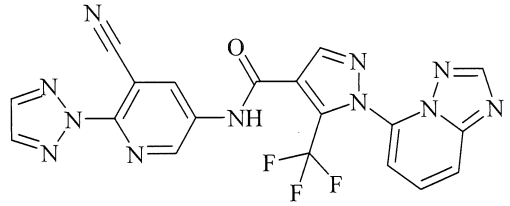
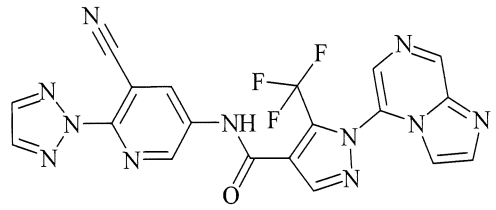
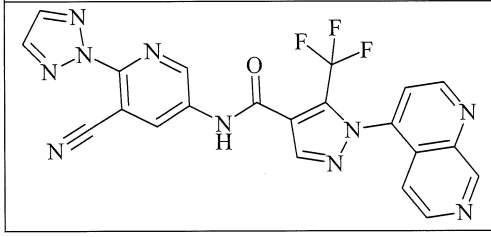
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	244	2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit
	245	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]thiazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	246	1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit
	247	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]thiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	248	N-(6-(5-(aminometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

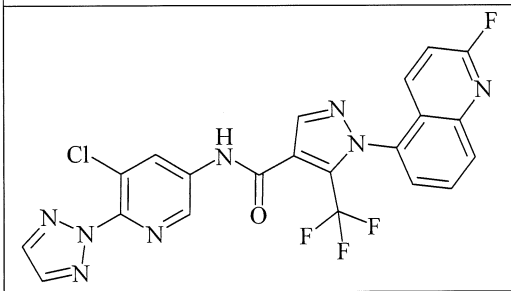
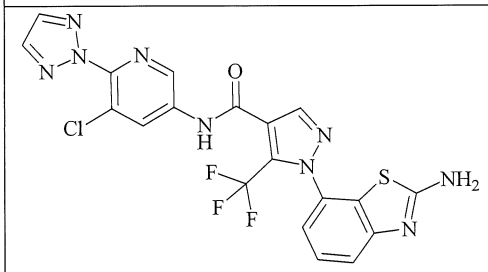
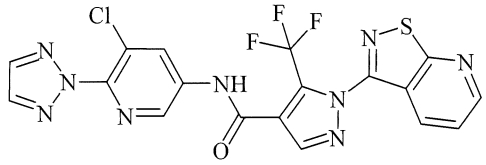
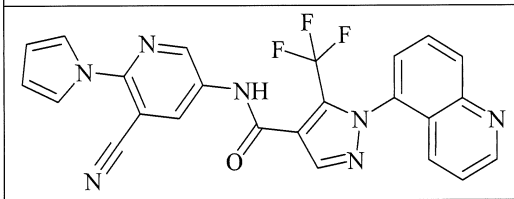
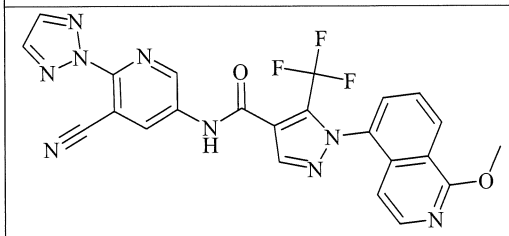
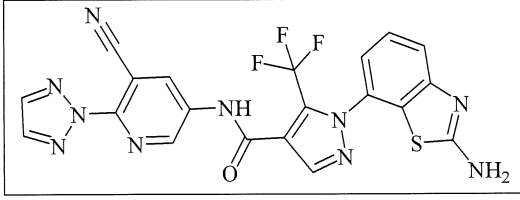
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	249	metyl 1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
	250	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrimiđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	251	N-(5-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	252	1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	253	N-(5-clo-6-(5-(metoxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

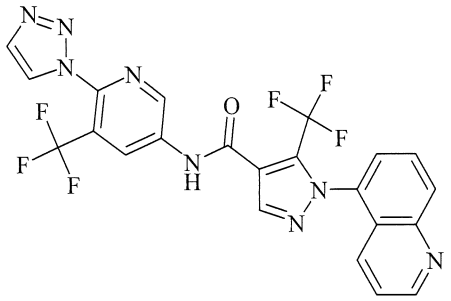
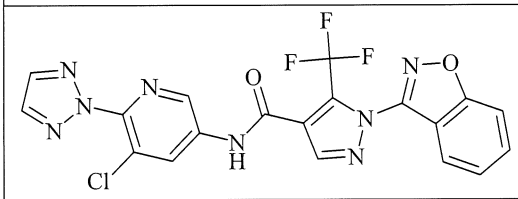
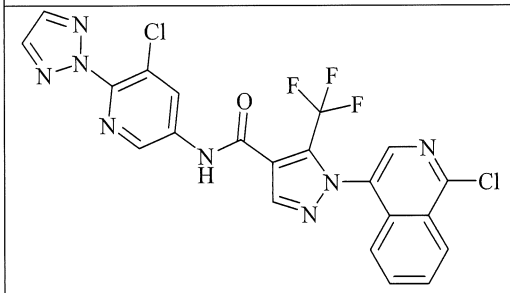
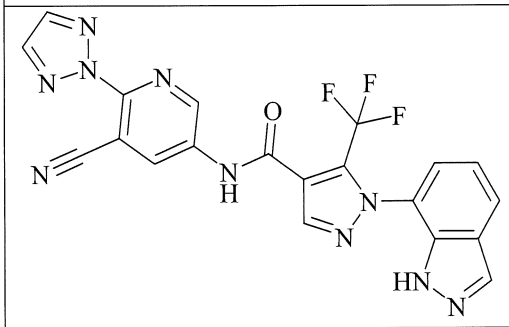
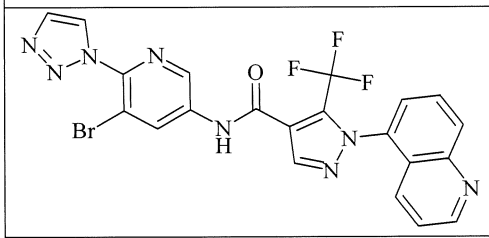
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	254	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	255	Axit 3-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic
	256	metyl 2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
	257	N-(5-xyano-6-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	258	metyl 3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat

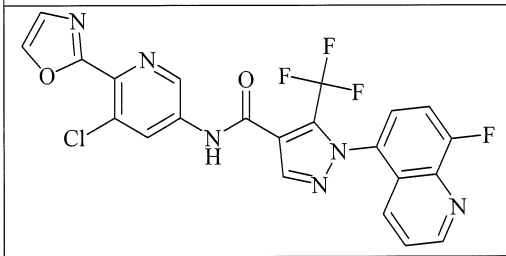
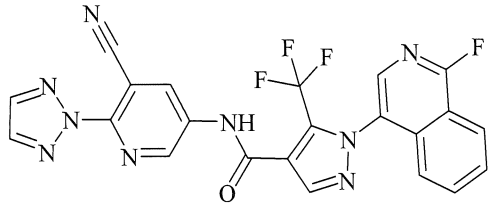
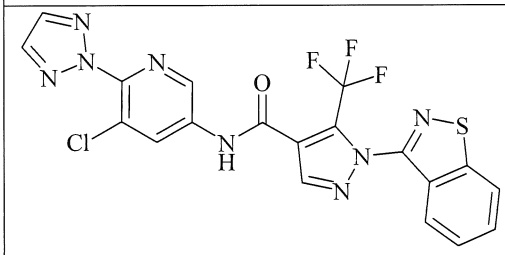
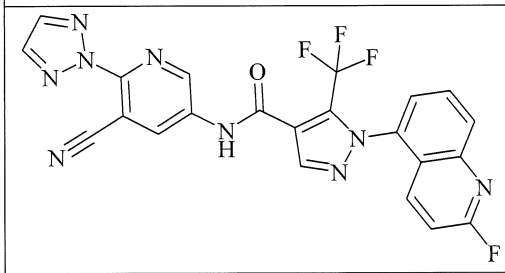
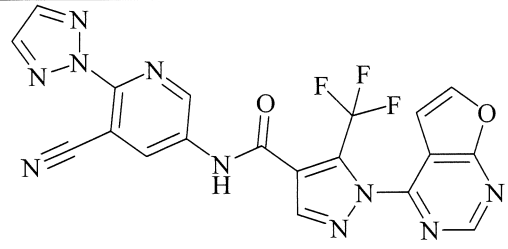
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	259	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	260	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	261	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(5-floquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	262	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	263	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-floisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	264	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

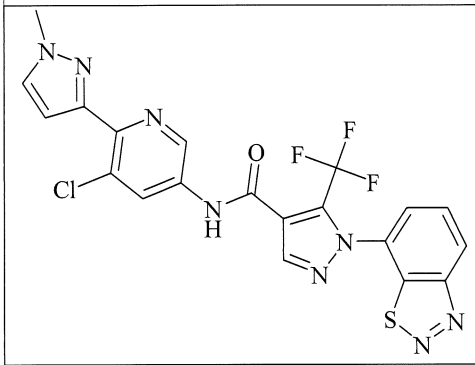
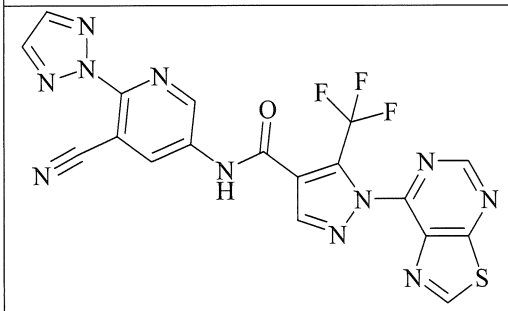
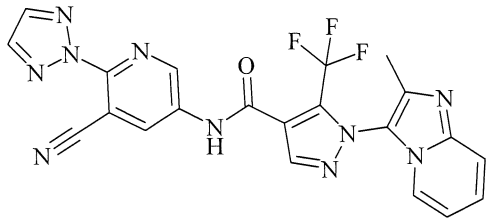
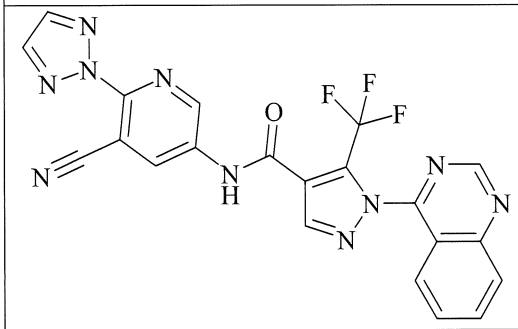
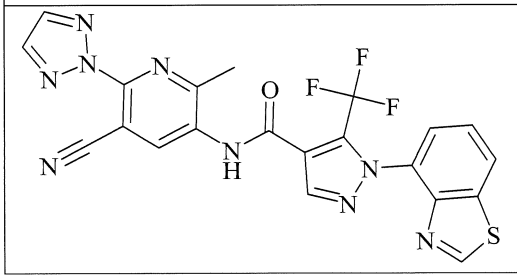
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	265	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	266	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	267	metyl 3-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat
	268	N-(5-xyano-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	269	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,5-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	270	N-(5-clo-6-(5-((đimetylamino)metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

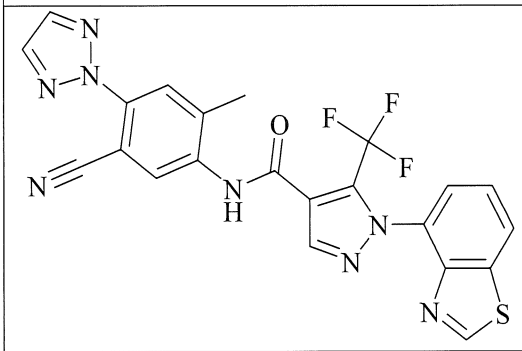
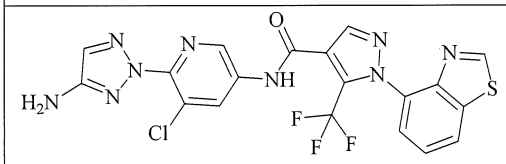
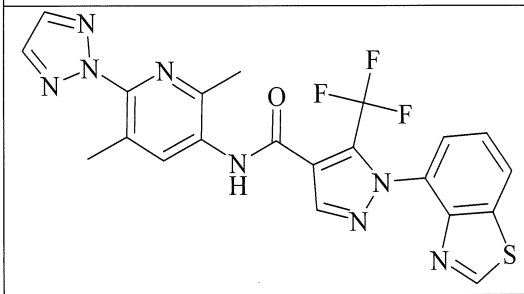
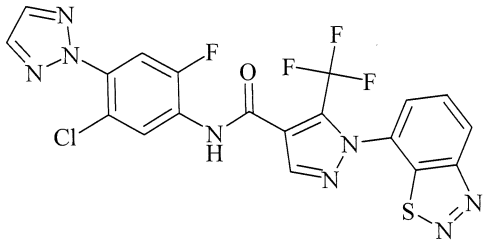
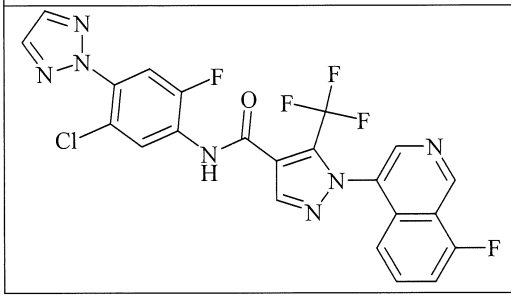
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	271	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]oxazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	272	N-(6-(4-(aminometyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	273	N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	274	1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	275	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	276	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,7-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

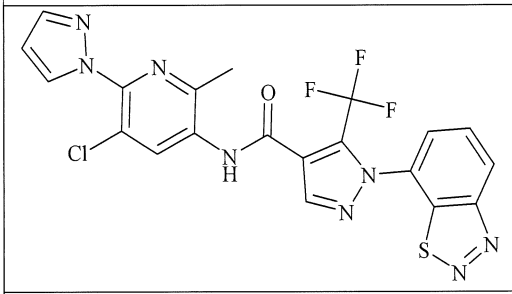
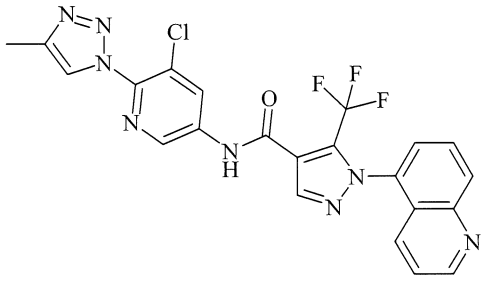
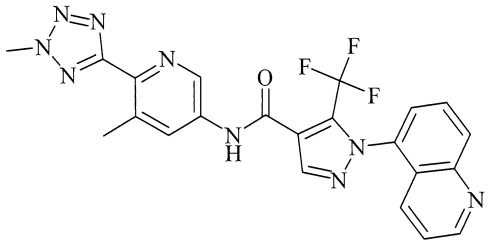
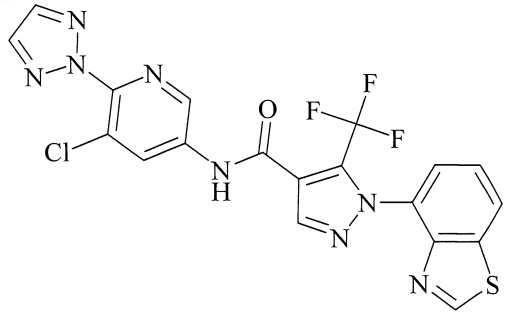
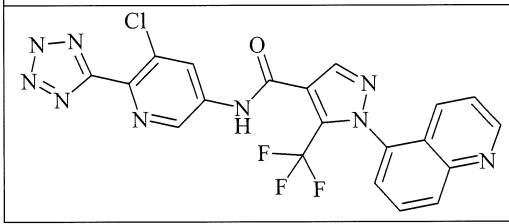
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	277	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	278	1-(2-aminobenzo[d]thiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	279	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isothiazolo[5,4-b]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	280	N-(5-xyano-6-(1H-pyrol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	281	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	282	1-(2-aminobenzo[d]thiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

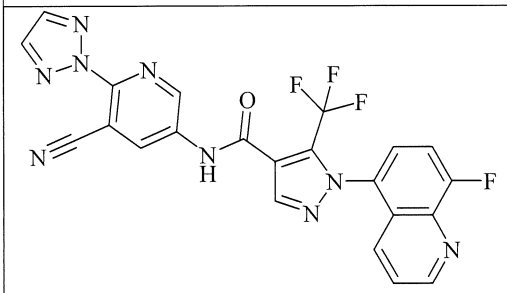
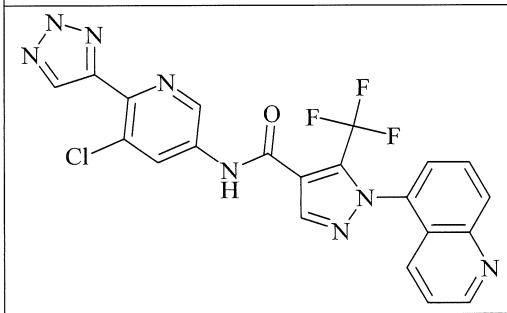
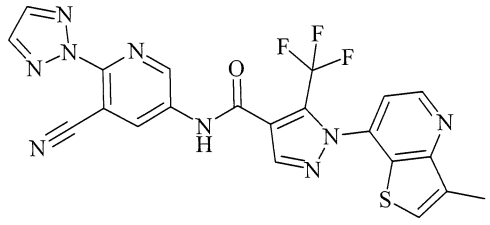
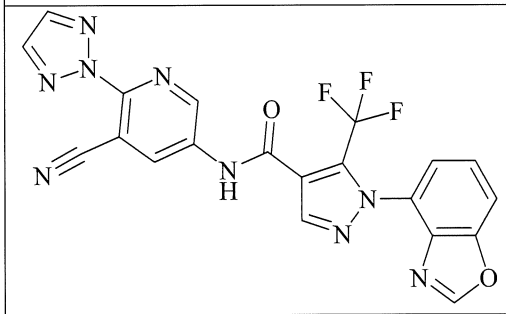
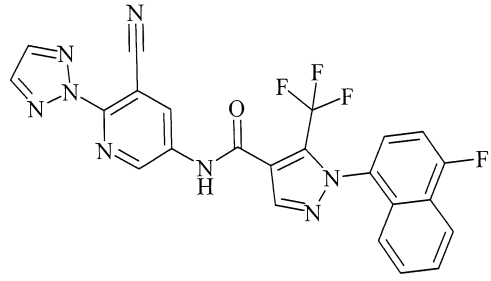
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	283	N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	284	1-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	285	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	286	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-inđazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	287	N-(5-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

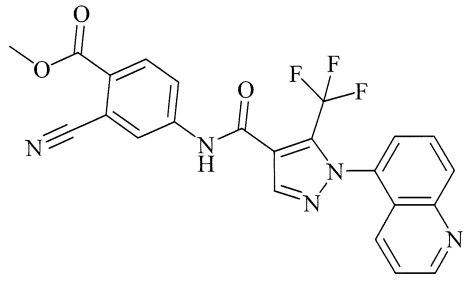
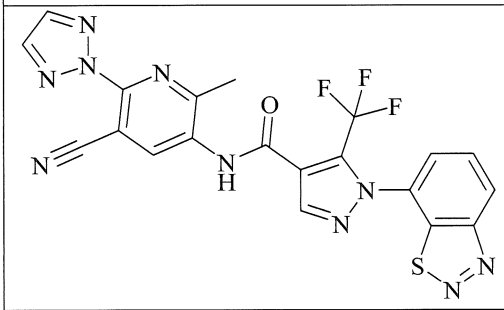
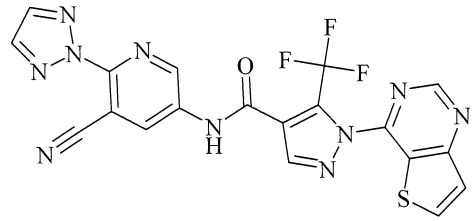
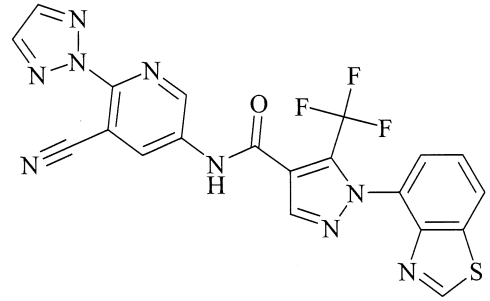
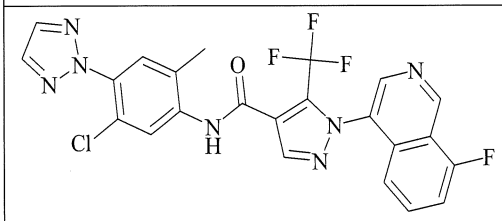
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	288	N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	289	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	290	1-(benzo[d]isothiazol-3-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	291	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	292	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

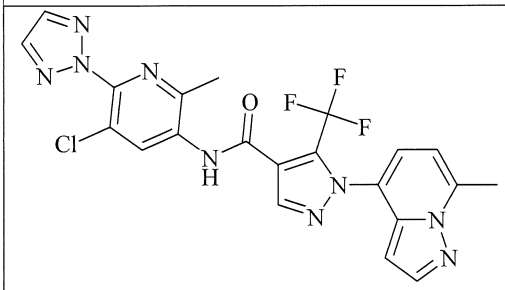
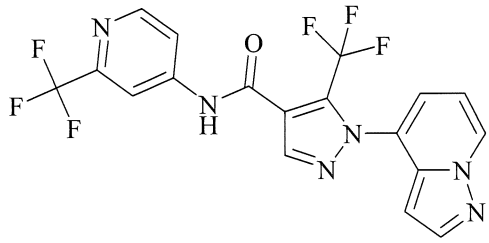
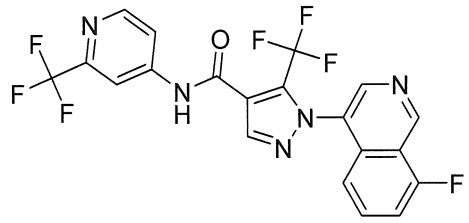
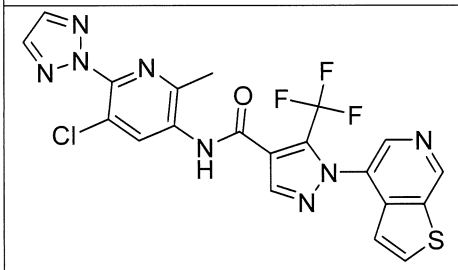
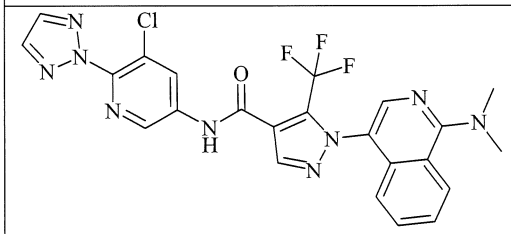
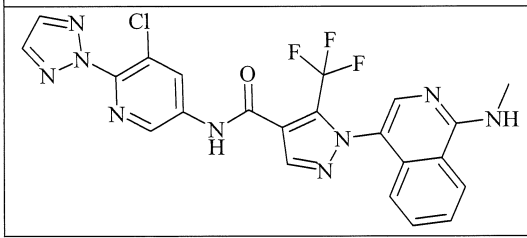
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	293	1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	294	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	295	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	296	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinazolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	297	1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

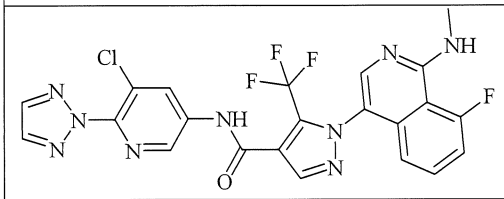
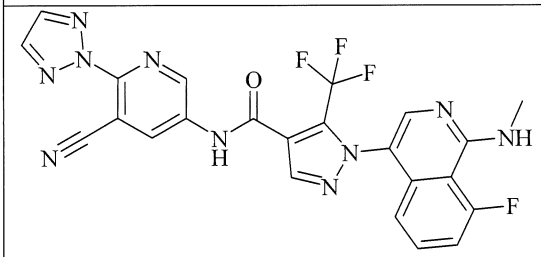
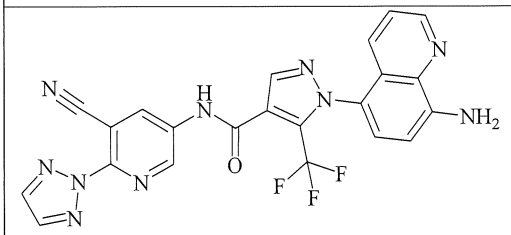
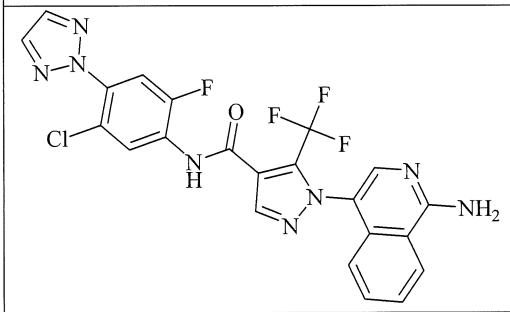
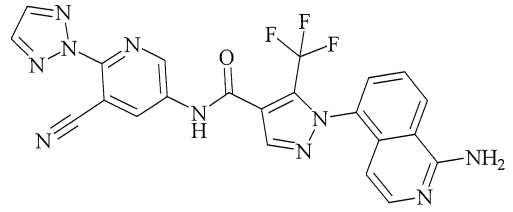
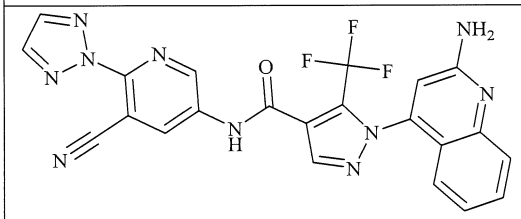
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	298	1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	299	N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	300	1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	301	1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	302	N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

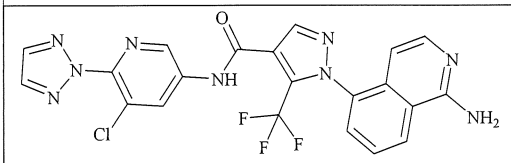
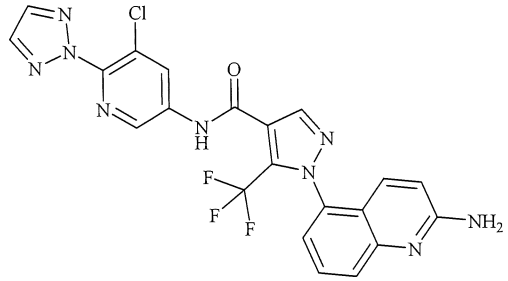
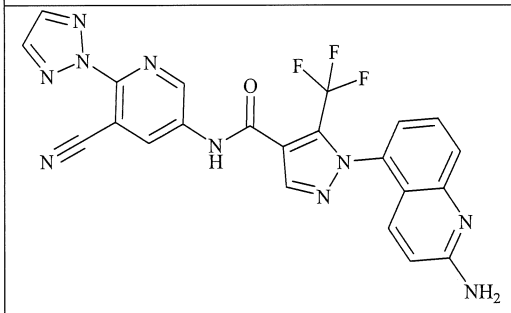
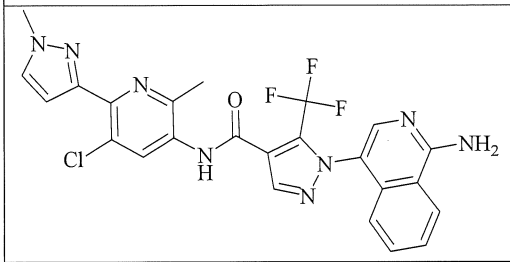
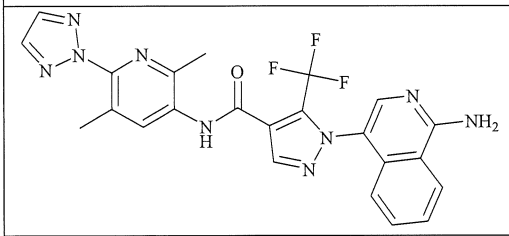
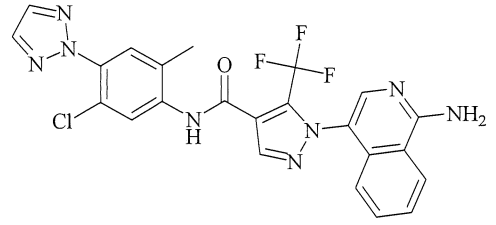
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	303	1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	304	N-(5-clo-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	305	N-(5-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	306	1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	307	N-(5-clo-6-(2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

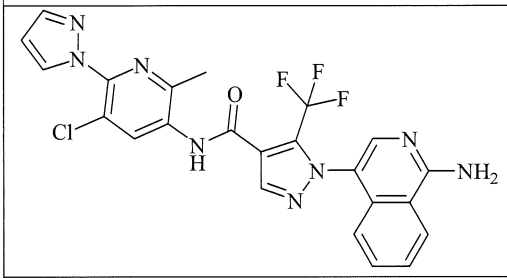
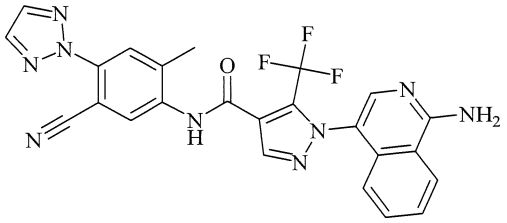
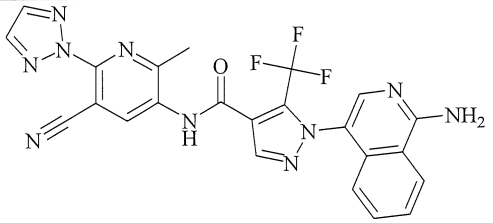
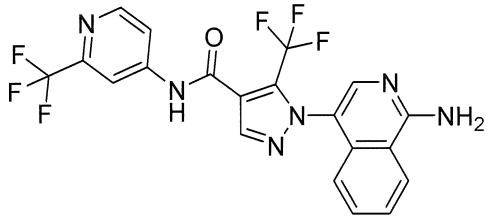
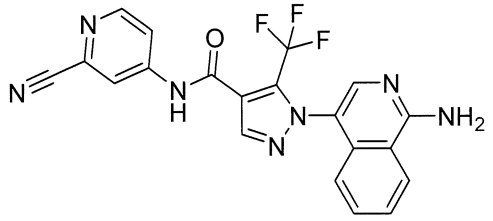
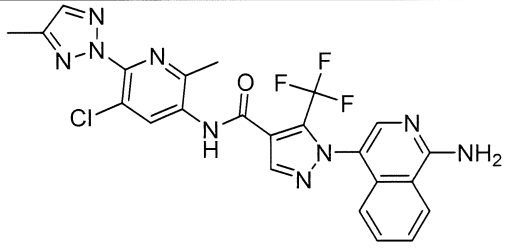
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	308	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	309	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	310	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	311	1-(benzo[d]oxazol-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	312	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

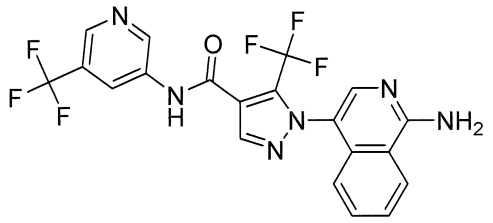
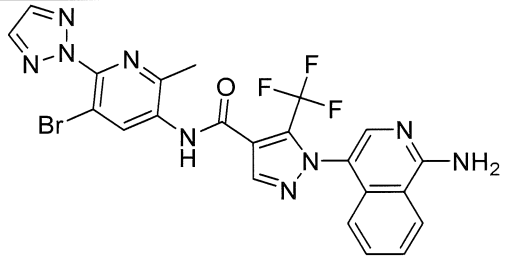
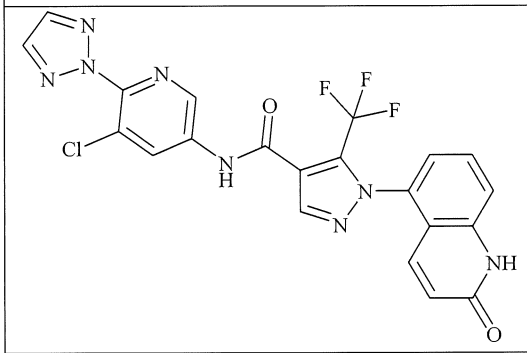
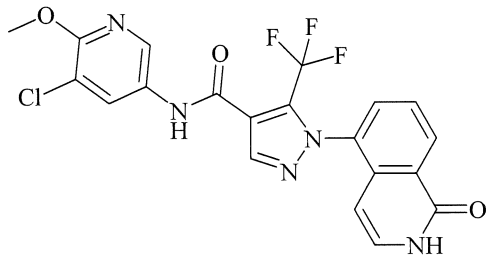
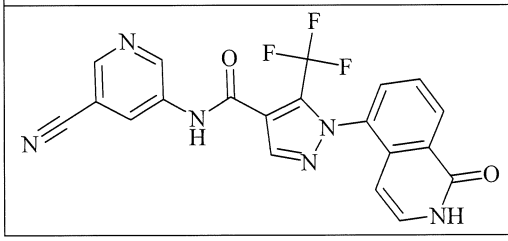
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	313	metyl 2-xyano-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)benzoat
	314	1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	315	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	316	1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	317	N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

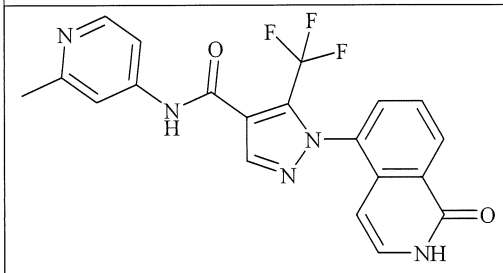
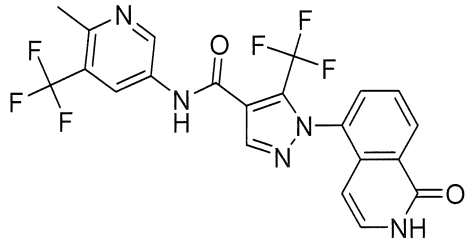
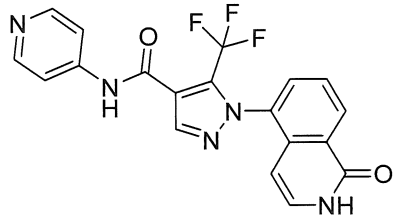
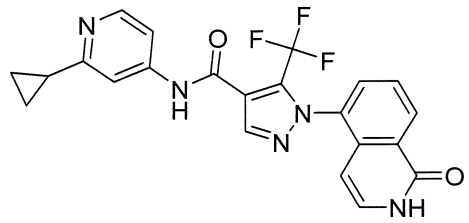
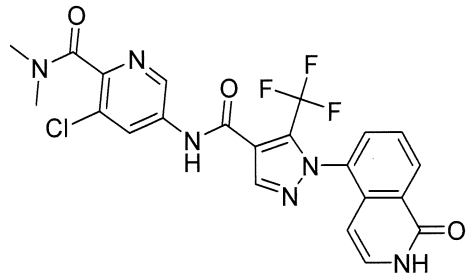
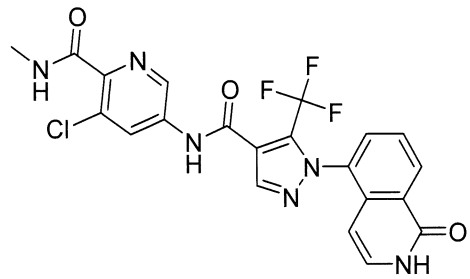
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	318	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	319	1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	320	1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	321	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	322	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(đimetylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	323	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

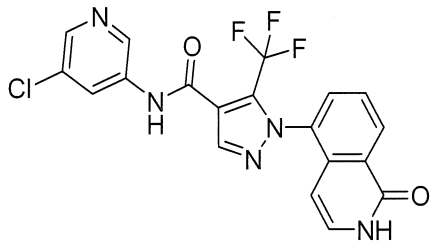
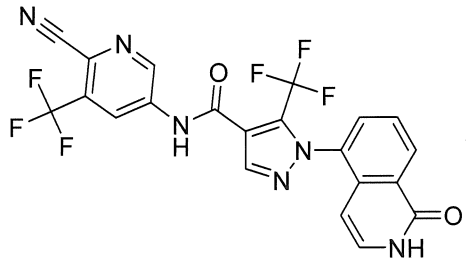
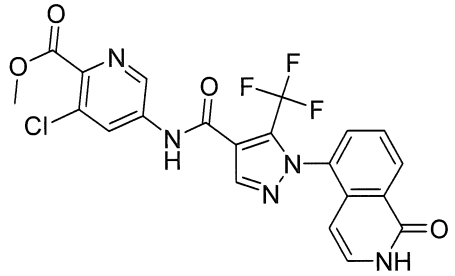
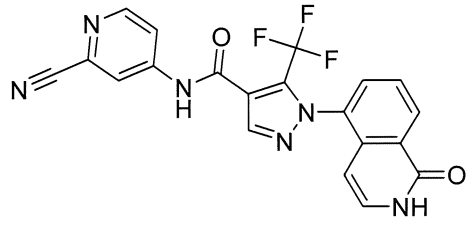
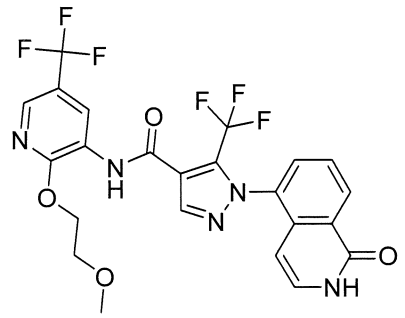
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	324	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	325	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	326	1-(8-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	327	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	328	1-(1-aminoisoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	329	1-(2-aminoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

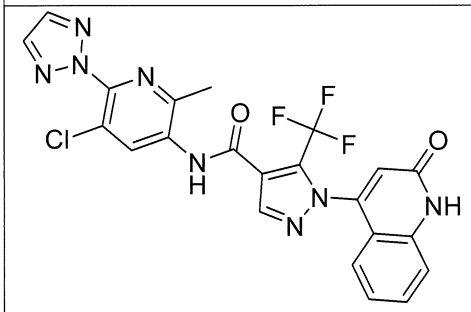
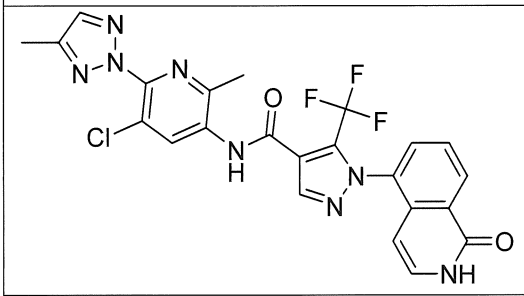
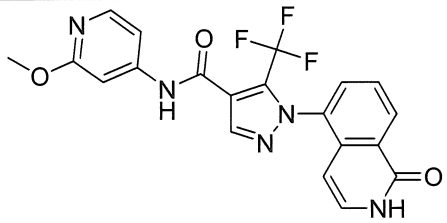
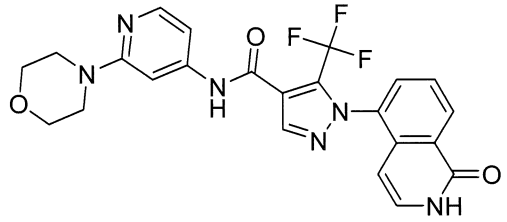
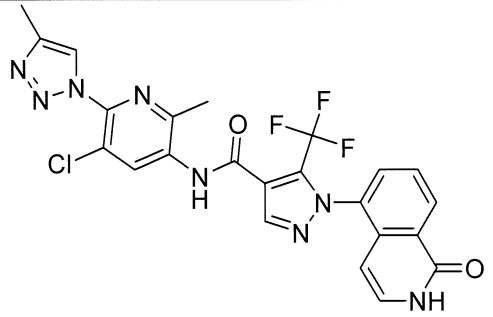
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	330	1-(1-aminoisoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	331	1-(2-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	332	1-(2-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	333	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	334	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	335	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

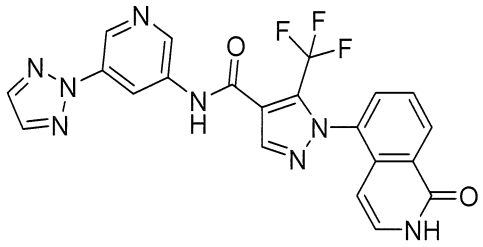
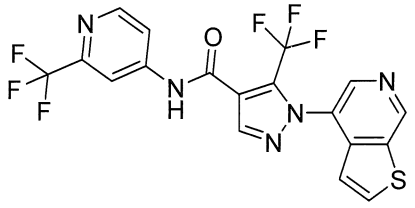
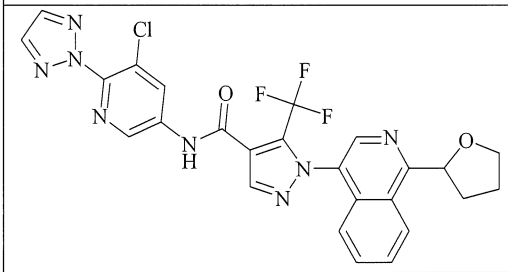
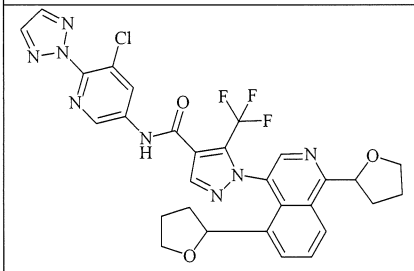
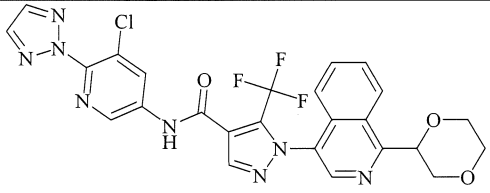
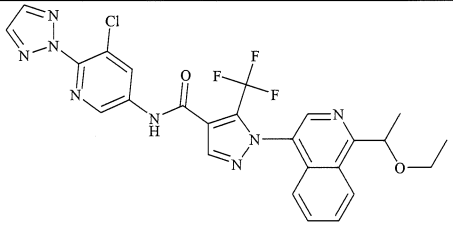
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	336	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	337	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	338	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	339	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	340	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	341	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

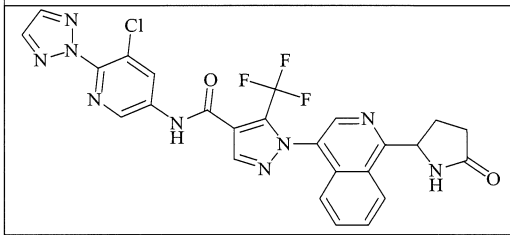
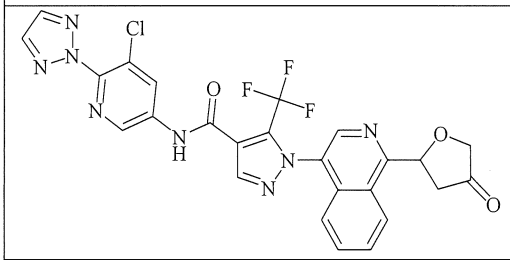
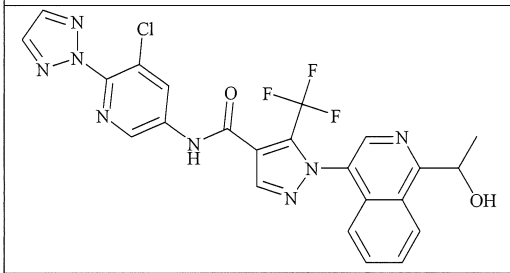
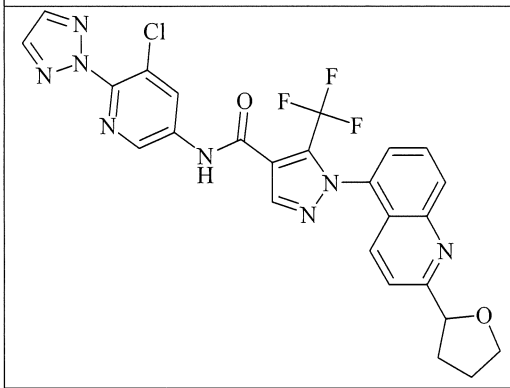
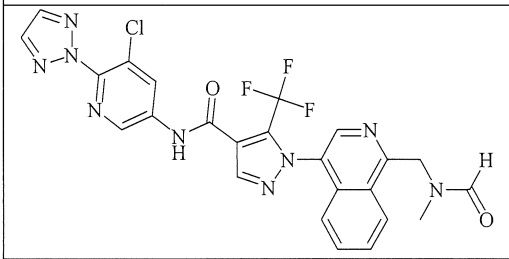
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	342	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	343	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	344	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	345	N-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	346	N-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

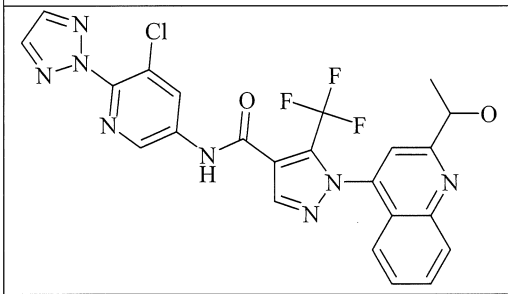
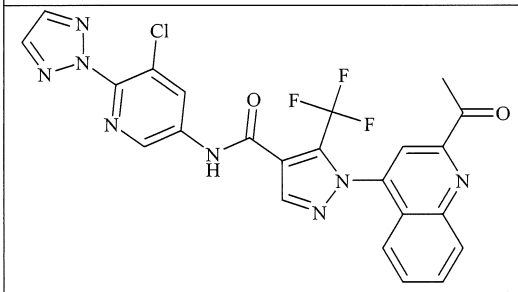
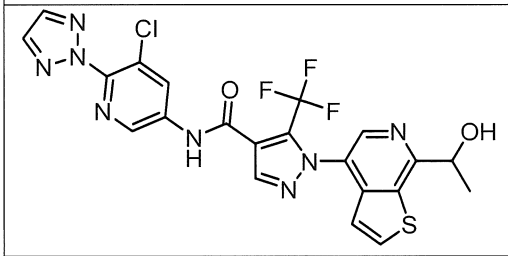
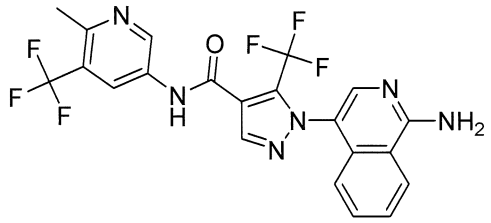
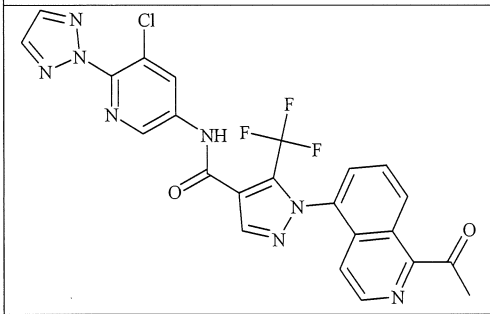
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	347	N-(2-metylpyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	348	N-(6-metyl-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	349	1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-N-(pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	350	N-(2-xyclopropylpyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	351	3-clo-N,N-đimetyl-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit
	352	3-clo-N-metyl-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit

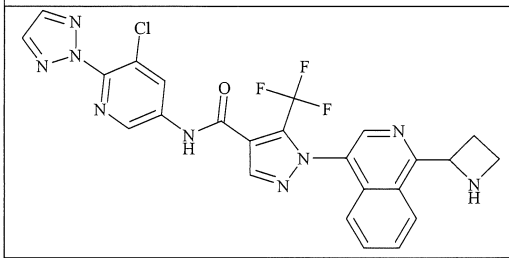
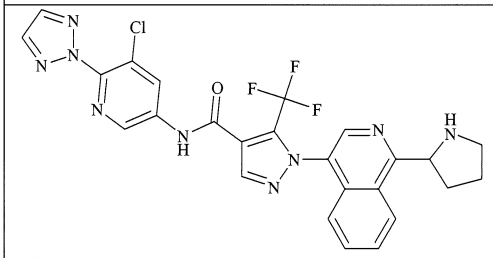
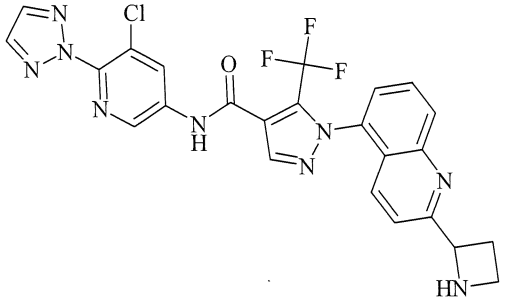
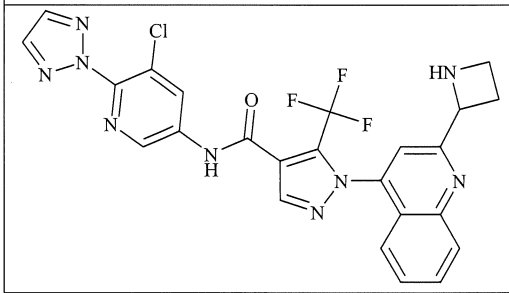
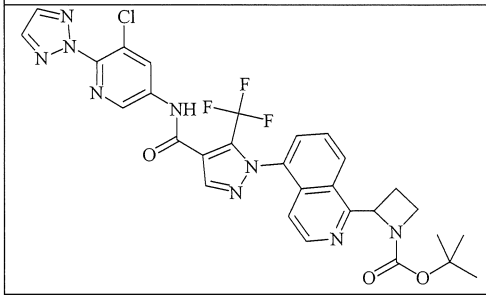
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	353	N-(5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	354	N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	355	metyl 3-clo-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat
	356	N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	357	N-(2-(2-metoxyetoxy)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

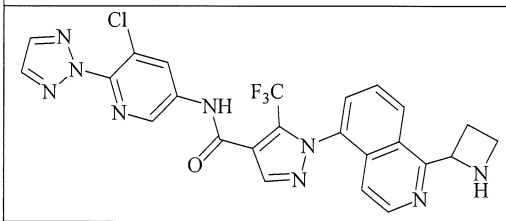
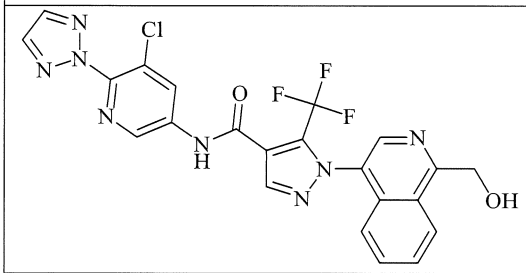
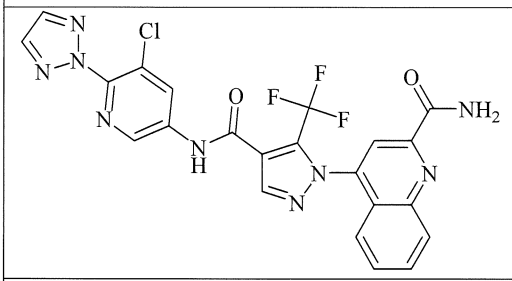
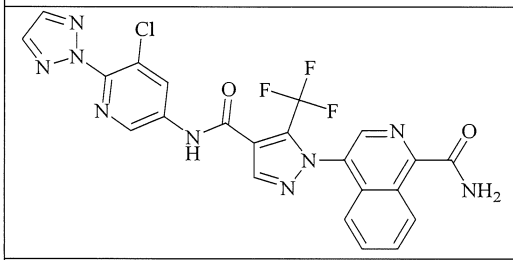
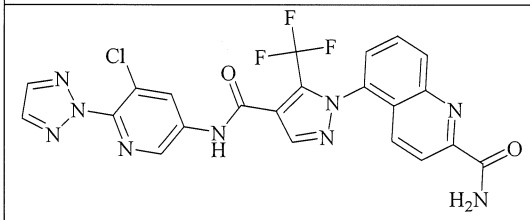
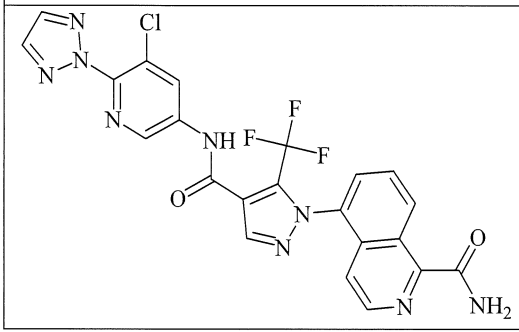
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	358	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	359	N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	360	N-(2-metoxypyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	361	N-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	362	N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

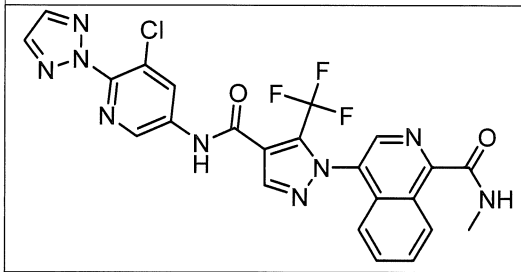
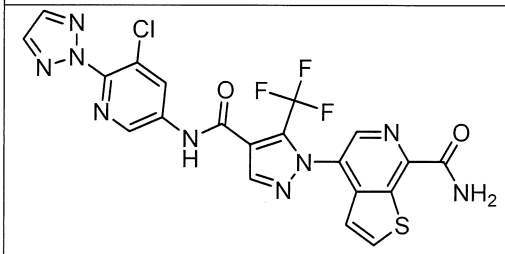
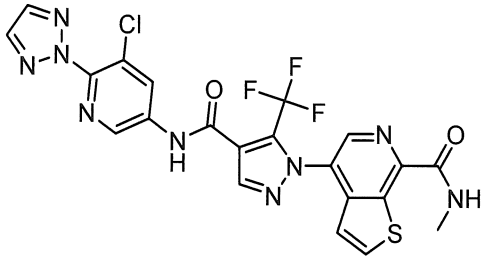
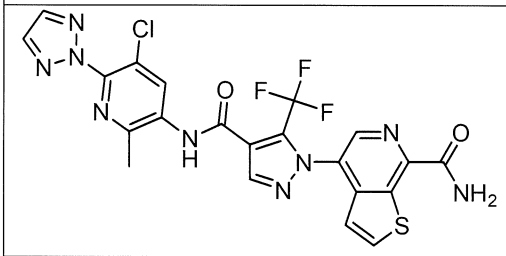
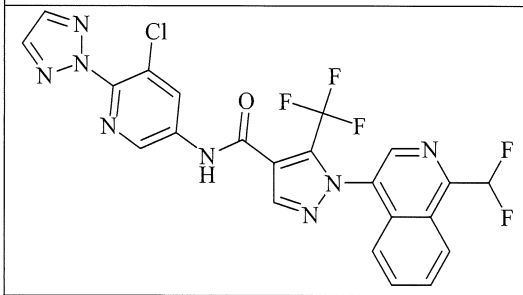
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	363	N-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	364	1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	365	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	366	1-(1,5-bis(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	367	1-(1-(1,4-đioxan-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	368	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-etoxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

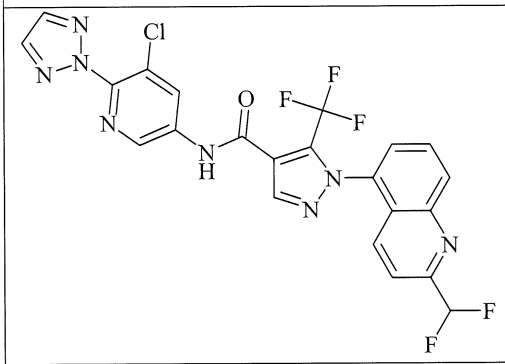
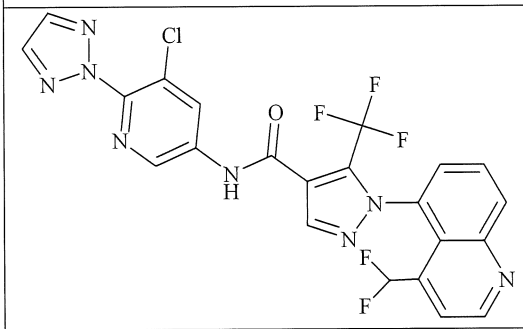
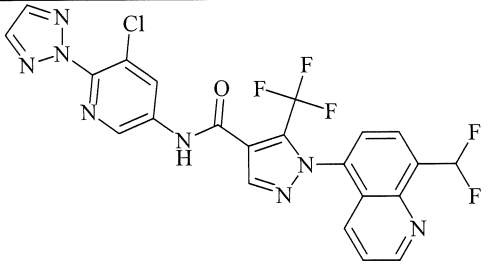
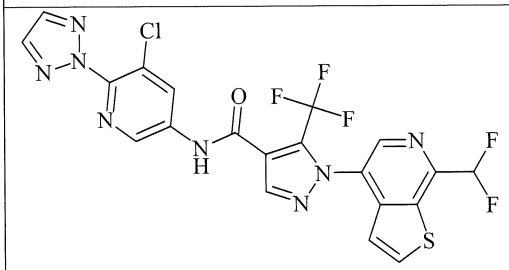
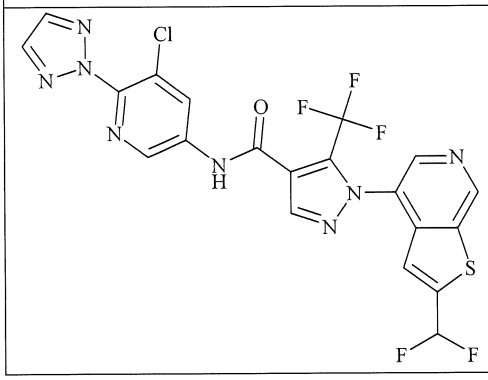
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	369	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(5-oxopyroliđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	370	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	371	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	372	*N*-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	373	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-((N-metylformamiđo)metyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

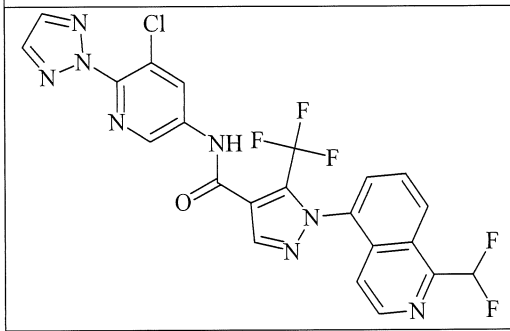
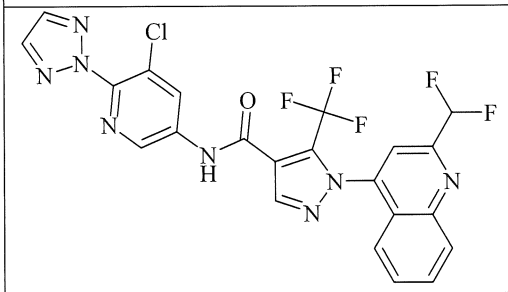
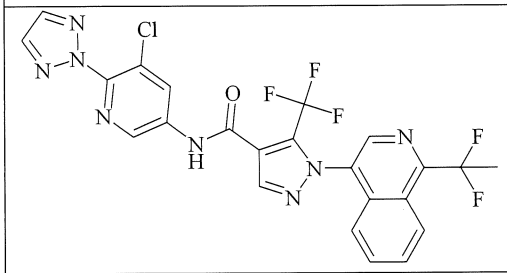
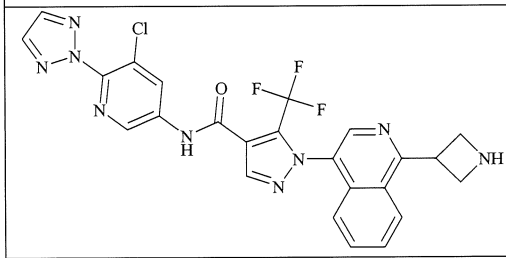
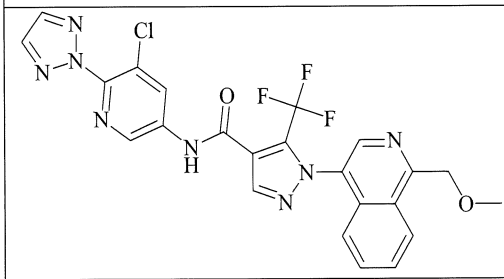
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	374	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(1-hyđroxyetyl)quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	375	1-(2-axetylquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	376	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(1-hyđroxyetyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	377	1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(6-metyl-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	378	1-(1-axetylisoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

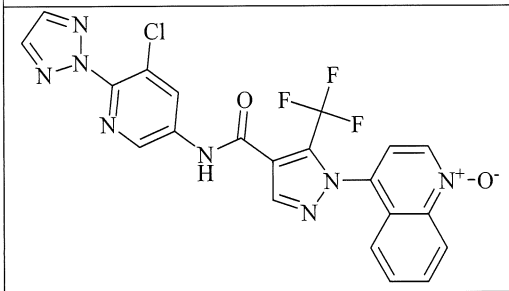
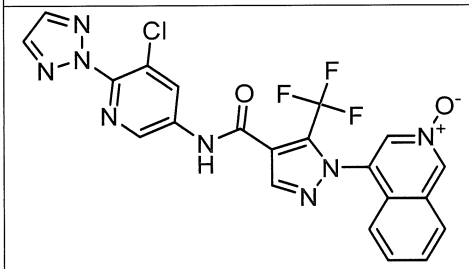
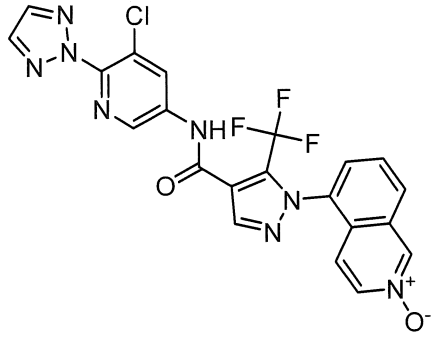
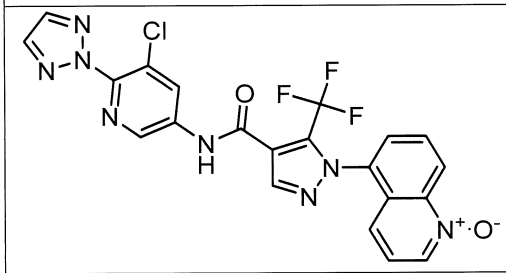
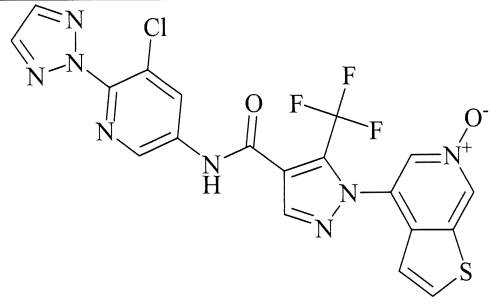
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	379	1-(1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	380	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(pyroliđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	381	1-(2-(azetiđin-2-yl)quinolin-5-yl)- *N* -(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	382	1-(2-(azetiđin-2-yl)quinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	383	*tert*-butyl 2-(5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)azetiđin-1-carboxylat

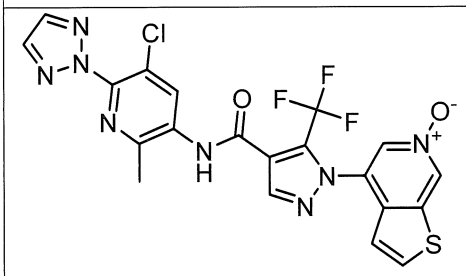
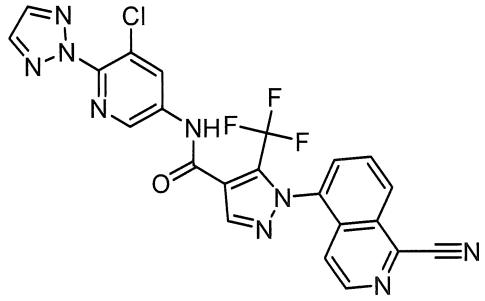
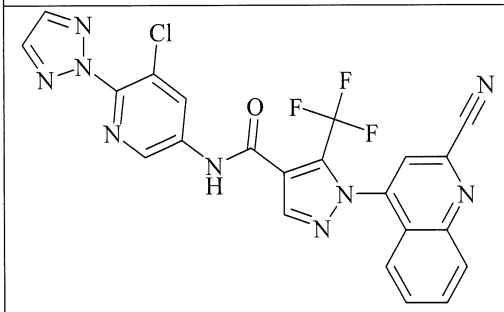
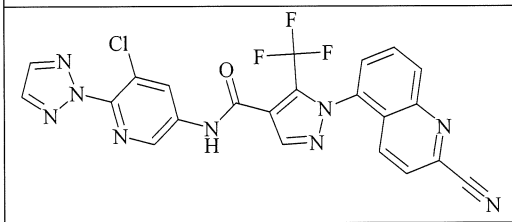
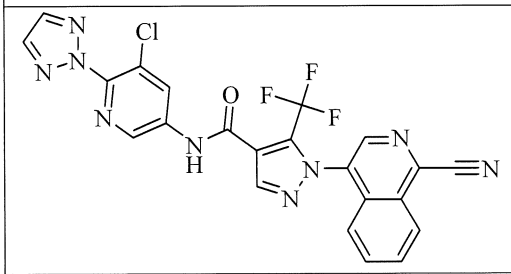
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	384	1-(1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	385	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(hyđroxymetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	386	4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin-2-carboxamit
	387	4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-carboxamit
	388	5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin-2-carboxamit
	389	5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-carboxamit

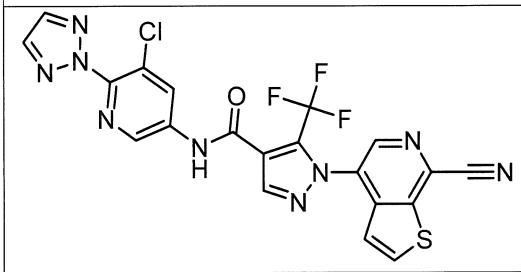
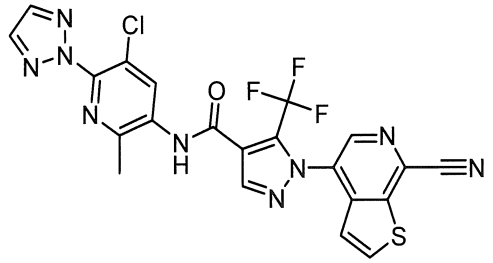
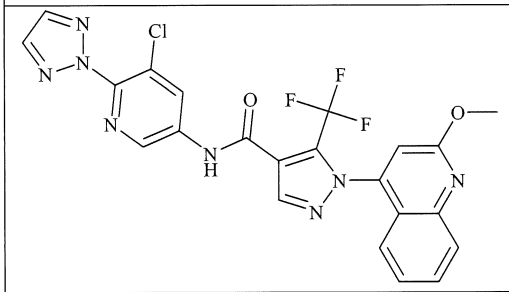
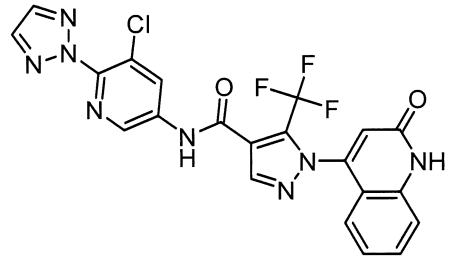
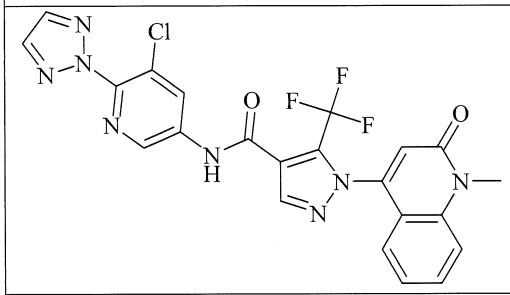
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	390	4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylisoquinolin-1-carboxamit
	391	4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit
	392	4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylthieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit
	393	4-(4-((5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit
	394	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(điflometyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

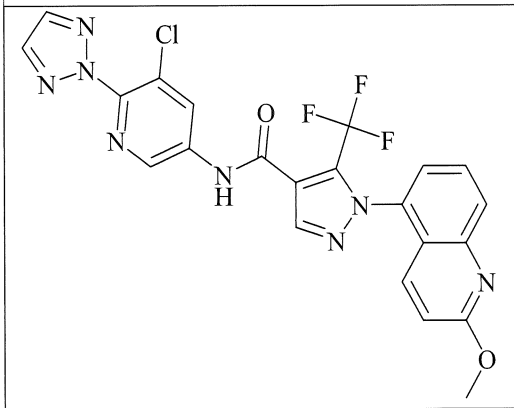
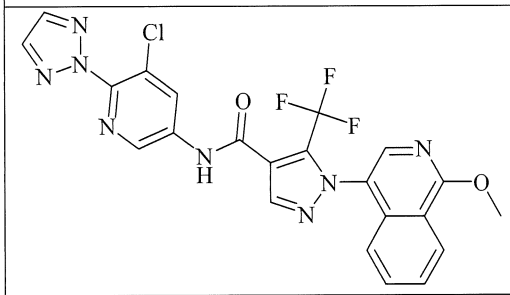
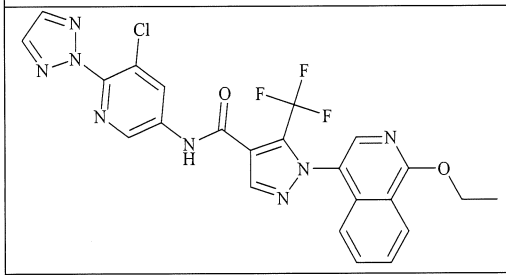
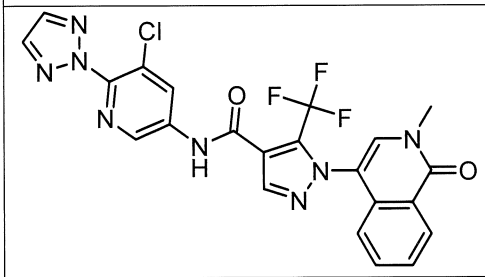
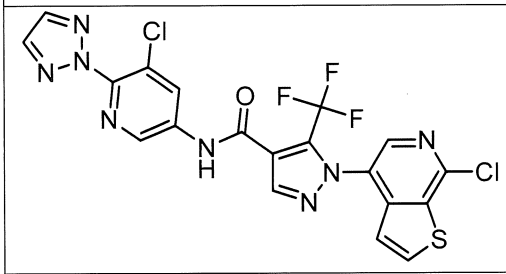
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	395	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	396	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	397	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	398	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	399	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

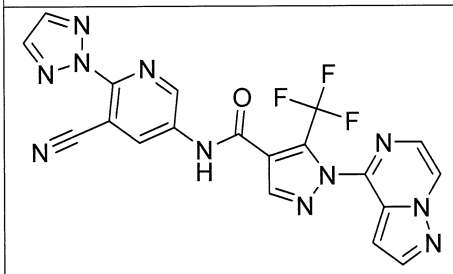
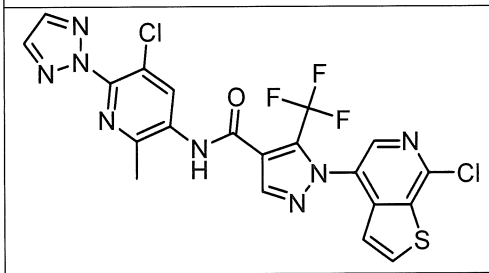
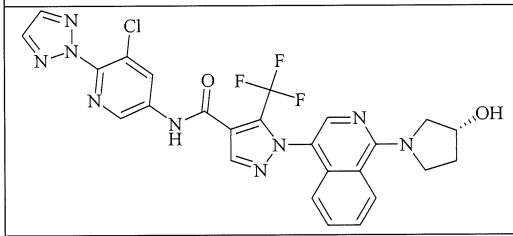
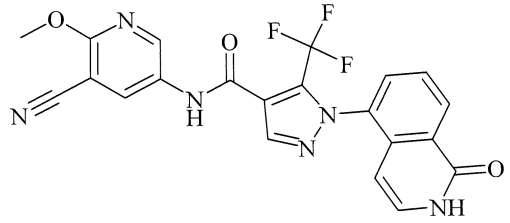
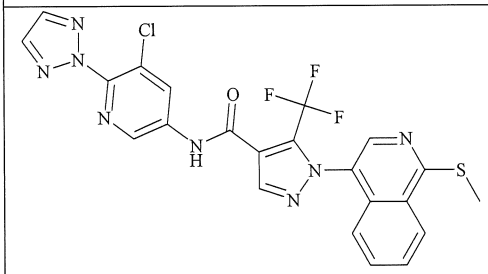
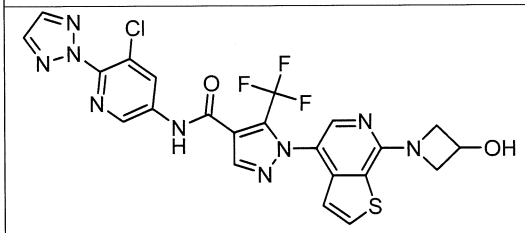
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	400	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(điflometyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	401	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	402	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1,1-đifloetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	403	1-(1-(azetiđin-3-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	404	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(metoxymetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

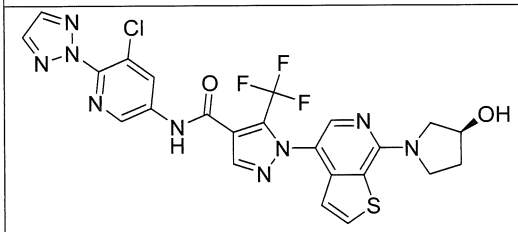
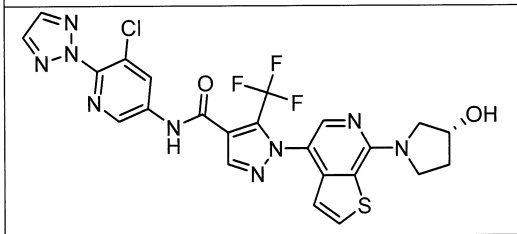
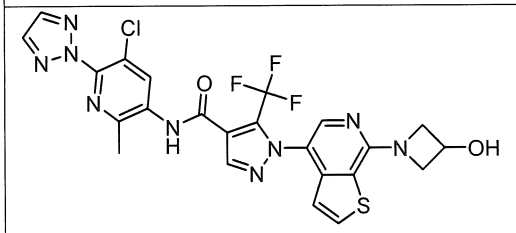
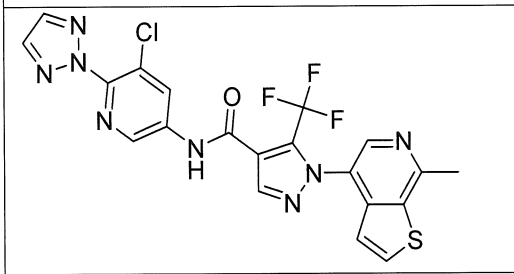
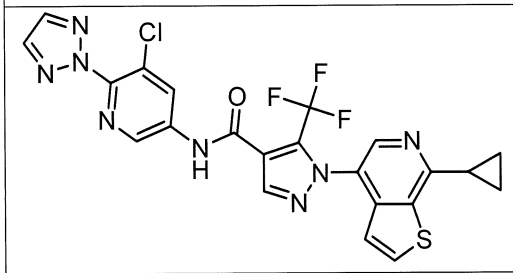
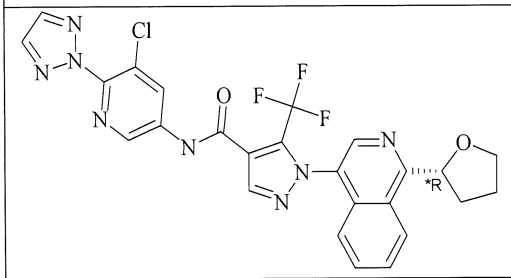
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	405	4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin 1-oxit
	406	4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit
	407	5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit
	408	5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin 1-oxit
	409	4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin 6-oxit

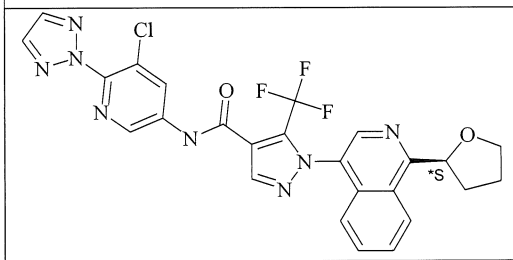
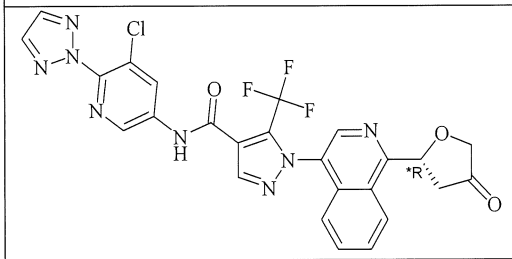
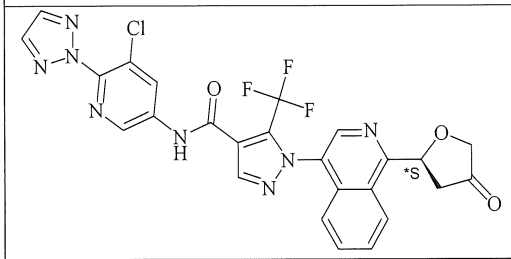
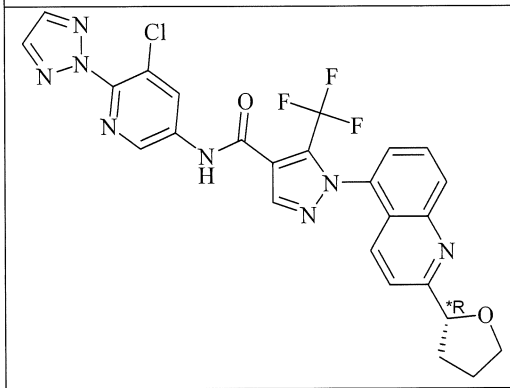
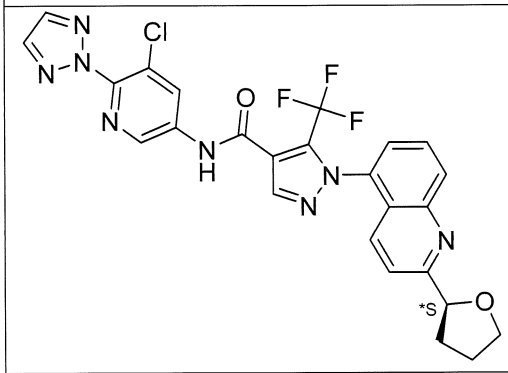
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	410	4-(4-((5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin 6-oxit
	411	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-xyanoisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	412	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-xyanoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	413	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-xyanoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	414	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-xyanoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

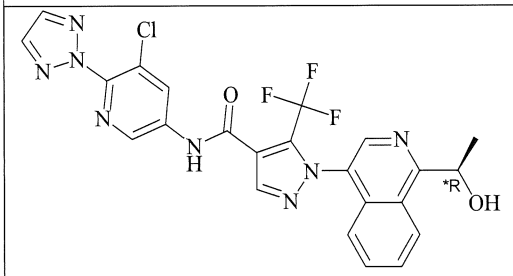
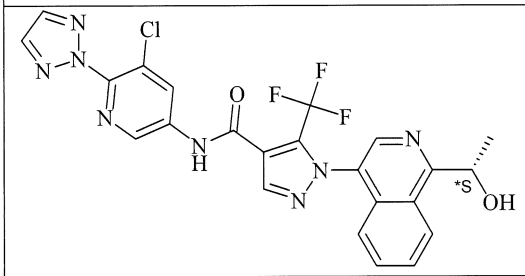
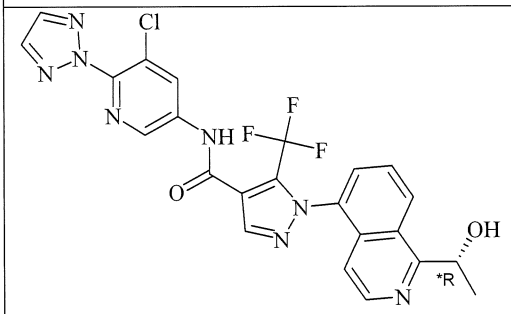
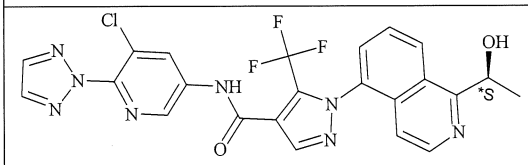
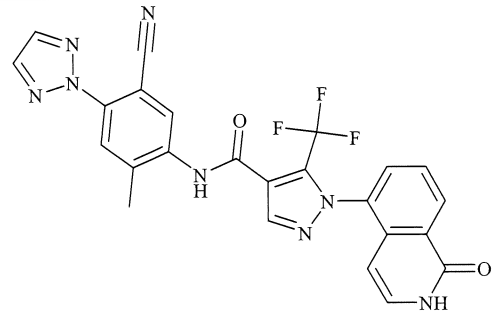
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	415	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyanothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	416	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyanothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	417	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metoxyquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	418	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	419	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

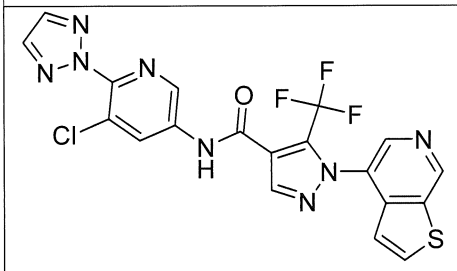
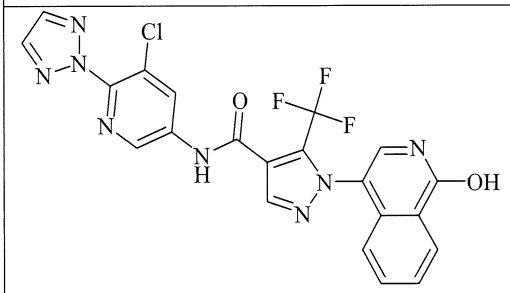
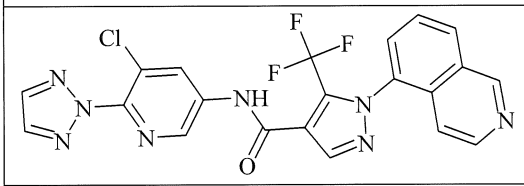
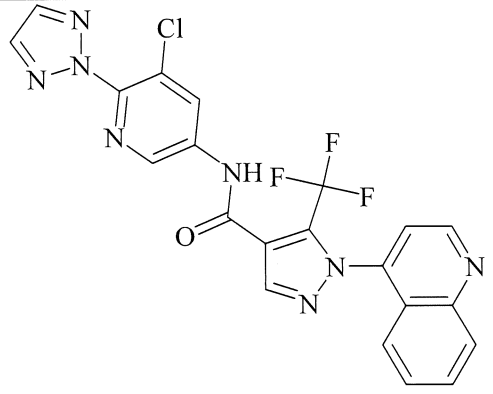
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	420	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metoxyquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	421	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	422	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-etoxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	423	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	424	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-clothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	425	N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	426	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-clothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	427	(R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	428	N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	429	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(metylthio)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	430	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

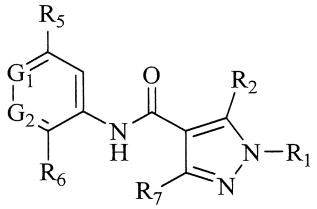
Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	431	(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	432	(R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	433	N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	434	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-metylthieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	435	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyclopropylthieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	436	(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	437	(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	438	(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	439	(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	440	(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	441	(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	442	(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	443	(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	444	(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	445	(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	446	N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

Cấu trúc	Hợp chất số	Tên hợp chất
	447	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	448	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-hyđroxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	449	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
	450	N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

Trong phương án khác, sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-metoxyphenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(*1H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(4-(2-aminopyrimiđin-4-yl)-3-clophenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*1H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-isobutyl-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-etyl-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(5-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-

1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-metylisoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzofuran-4-yl)-*N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(1-metoxyetyl)-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-xyano-5-flopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

metyl 3-clo-5-(3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamiđo)picolinat;

N-(5-clo-6-((1-metylpiperiđin-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*1H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(5-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(5-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(điflometyl)-1-(isoquinolin-1-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(4-(2-aminopyrimiđin-4-yl)-3-clophenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-xyano-4-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-*1H*-pyrazol-4-

carboxamit;

N-(5-flo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-xyano-4-(*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(thiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-floquinolin-7-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(*1H*-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*1H*-imiđazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(4-aminobutyl)-3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit;

1-(isoquinolin-4-yl)-*N*-(2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

metyl 6-clo-4-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat;

metyl 4-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat

N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-xyclopropoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-((1-metylpiperiđin-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-etoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(4-aminobutoxy)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(8-clo-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-xyclopropoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-

carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

1-(xinolin-4-yl)-*N*-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-*2H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1-metyl-*1H*-imiđazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,6-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(4-(4-aminobutyl)piperazin-1-carbonyl)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(phtalazin-1-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(*1H*-imiđazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinoxalin-5-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(2-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroisoquinolin-7-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

tert-butyl 2-(5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)azetiđin-1-carboxylat;

N -(3-(metylsulfonyl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1,5-bis(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N -(3-(metylsulfonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N -(2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-7-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-(azetiđin-2-yl)quinolin-5-yl)- *N* -(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N -(5-metyl-6-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1H-imiđazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N -(2,5-đietyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]oxazol-4-yl)-

5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metoxyquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-xyanoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-cloquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-cloquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin-2-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,6-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit;

(**R*)-N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(**R*)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2-oxopyroliđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(5-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

Axit 2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic;

N-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(2-metylpyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-(azetiđin-3-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

Axit 1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic;

N-(5-metoxy-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-

1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(4-aminobutyl)-3-xyano-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit;

Axit 2-xyano-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)benzoic

N-(4-(4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metylphenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-aminoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-metyl-6-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-etoxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-axetylisoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(pyroliđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(điflometoxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(metylthio)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]thiazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-xyano-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-axetylquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]thiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(5-(aminometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-(azetiđin-2-yl)quinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-etoxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

metyl 1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-etyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrimiđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metoxyquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(5-(metoxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

Axit 3-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic;

1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

metyl 2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylat;

N-(5-xyano-6-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

metyl 3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat;

N-(6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(đimetylamino)isoquinolin-4-yl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(điflometyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(5-floquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-floisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1,1-đifloetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

5-clo-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(5-oxopyroliđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

metyl 3-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat;

N-(5-xyano-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,5-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(5-((đimetylamino)metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]oxazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(4-(aminometyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-((N-metylformamiđo)metyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,7-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-aminobenzo[d]thiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isothiazolo[5,4-b]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(1H-pyrol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-aminobenzo[d]thiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

5-bromo-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-xyanoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-(1,4-đioxan-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-inđazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin-2-carboxamit;

N-(5-clo-6-(5-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(điflometyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(metoxymetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(1-hyđroxyetyl)quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]isothiazol-3-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-

1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin 6-oxit;

1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinazolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-xyanoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(4-(4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-clophenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-hyđroxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-

1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(hyđroxymetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]oxazol-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(8-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin 1-oxit;

N-(5-xyano-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

metyl 2-xyano-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)benzoat;

N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-xyano-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-hyđroxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]thiazol-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,7-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(1-hyđroxyetyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

metyl2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylat;

N-(5-clo-6-(4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-xyanoisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-amino-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-xyano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(4-aminonaphtalen-1-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-Dquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-D-quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d][1,2,3]thiađiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(5-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-hyđroxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]thiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(benzo[d]thiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-amino-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

Axit 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxylic;

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit;

1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(2-metoxypyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-

yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-etynyl-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-clothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyanothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

4-(4-((5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyclopropylthieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-metylthieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyanothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylthieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-clothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-metyl-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-N-(pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(2-xyclopropylpyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

3-clo-N,N-đimetyl-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

3-clo-N-metyl-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit;

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(6-metyl-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

metyl 3-clo-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat;

1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-

carboxamit;

N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(2-(2-metoxyetoxy)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

hoặc dạng muối dược dụng của nó.

Để sử dụng trong dược phẩm, các muối của các hợp chất có công thức (I) chỉ "các muối dược dụng" không độc hại. Tuy nhiên, các muối khác có thể hữu ích trong điều chế các hợp chất có công thức (I) hoặc các dạng muối dược dụng của chúng. Các muối dược dụng phù hợp của các hợp chất có công thức (I) bao gồm các muối cộng axit có thể, ví dụ, được tạo bằng cách trộn dung dịch của hợp chất với dung dịch của axit dược dụng như, axit clohyđric, axit sulfuric, axit fumaric, axit maleic, axit suxinic, axit axetic, axit benzoic, axit xitric, axit tartaric, axit cacbonic hoặc axit phosphoric. Ngoài ra, khi các hợp chất có công thức (I) mang một gốc có tính axit, các muối dược dụng phù hợp của chúng có thể bao gồm các muối kim loại kiềm như các muối natri hoặc kali; các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi hoặc magie; và các muối được tạo thành với các phối tử hữu cơ phù hợp như các muối amoni bậc bốn. Do đó, các muối dược dụng đại diện bao gồm axetat, benzensulfonat, benzoat, bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, canxi edetate, camsylate, carbonat, clorua, clavulanate, xitrat, đihyđroclorua, eđetat, edisylate, estolate, esylat, fumarat, gluceptate, gluconat, glutamat, glycollylarsanilate, hexylresorxinat, hyđrabamin,

hyđrobromua, hyđroclorua, hyđroxynaphtoat, iođua, isothionate, lactat, lactobionate, laurat, malat, maleat, manđelat, mesylate, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucate, napsylate, nitrat, muối amoni N-metylglucamin, oleat, pamoat (embonate), palmitat, pantothenat, phosphat/điphosphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, sulfat, axetat bazơ, suxinat, tanat, tartrat, teoclate, tosylat, triethiođit, và valerat.

Các axit và bazơ đại diện có thể được sử dụng để điều chế muối dược dụng bao gồm các axit bao gồm axit axetic, axit 2,2-đicloaxetic, axit amin axyl hóa, axit ađipic, axit alginic, axit ascorbic, axit L-aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamiđobenzoic, axit butanoic, axit (+)- camphoric, axit camphor-sulfonic, axit (+)-(1S)-camphor-10-sulfonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit xinamic, axit xitric, axit cyclamic, axit đođexylsulfuric, axit etan-1,2-đisulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hyđroxyetanesulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit D-gluconic, axit glucuronic, axit L-glutamic, axit α-oxo-glutaric, axit glycolic, axit hipuric, axit bromhyđric, axit clohyđric, axit hyđriođic, axit (+)-L-lactic, axit (±)-DL-lactic, axit lactobionic, axit maleic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit (±)-DL-manđelic, axit metansulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit naphtalen-1,5-đisulfonic, axit 1-hyđroxy-2-naphtoic, axit nicotinic, axit nitric, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit phosphoric, axit L-pyroglutamic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebaxic, axit stearic, axit suxinic, axit sulfuric, axit tannic, axit (+)-L-tartaric, axit thioxyanic, axit p-toluensulfonic và axit unđexylenic. và các bazơ bao gồm amoni, L-arginin, benethamin, benzathin, canxi hyđroxit, cholin, deanol, đietanolamin, đietylamin, 2-(đietylamino)-etanol, etanolamin, etylenđiamin, *N*-metyl-glucamin, hyđrabamin, *1H*-imiđazol, L-lysin, magie hyđroxit, 4-(2-hyđroxyetyl)-morpholin, piperazin, kali hyđroxit, 1-(2-hyđroxyetyl)-pyroliđin, natri hyđroxit, trietanolamin, trometamin, và kẽm hyđroxit.

Các phương án của sáng chế bao gồm các tiền dược (prodrug) có công thức (I). Nhìn chung, các tiền dược này sẽ là các dẫn xuất chức của các hóa chất đã sẵn sàng được chuyển hóa *trong cơ thể sống* thành hợp chất yêu cầu. Do đó, trong các phương

án về phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa của sáng chế, thuật ngữ "cho sử dụng" bao hàm sự điều trị hoặc ngăn ngừa các loại bệnh, tình trạng, hội chứng và rối loạn khác nhau được nêu trong bản mô tả bằng hợp chất được bộc lộ cụ thể hoặc bằng hợp chất có thể không được bộc lộ cụ thể, nhưng sẽ chuyển hóa thành các hợp chất xác định *trong cơ thể sống* sau khi cho bệnh nhân sử dụng. Các quy trình thông thường về cách chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược phù hợp được mô tả, ví dụ trong "*Kiểu tiền dược*" ("Design of Prodrugs"), btv. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Khi các hợp chất theo các phương án của sáng chế có ít nhất một tâm không đối xứng, chúng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh. Khi các hợp chất có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng, chúng có thể tồn tại thêm dưới dạng chất đồng phân không đối quang. Cần hiểu rằng tất cả các đồng phân nói trên và hỗn hợp của chúng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế này. Ngoài ra, một số dạng tinh thể của các hợp chất có thể tồn tại dưới dạng đa hình và do đó cũng được dự kiến là thuộc phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, một số hợp chất có thể tạo thành các solvat với nước (tức là các hyđrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường khác, và các solvat này cũng được dự kiến là thuộc phạm vi của sáng chế. Chuyên gia trong ngành sẽ hiểu là thuật ngữ hợp chất trong bản mô tả này bao gồm các hợp chất solvat hóa có công thức (I).

Khi các quy trình điều chế các hợp chất theo các phương án nhất định của sáng chế làm tăng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân này có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường như sắc ký điều chế. Các hợp chất có thể được điều chế ở dạng raxemic, hoặc từng đồng phân đối hình có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từng đồng phân đối hình hay bằng cách phân tách. Các hợp chất có thể, ví dụ, được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn như, tạo thành các cặp đồng phân không đối quang bằng cách hình thành muối với một axit quay quang như axit (-)-đi-p-toluoyl-d-tartaric và/hoặc (+)-đi-p-toluoyl-l-tartaric, sau đó kết tinh phân đoạn và tái tạo bazơ tự do. Các hợp chất cũng có thể được phân tách bằng cách tạo các este hoặc amit đồng phân phi đối hình, sau đó phân tách bằng phương pháp sắc ký và loại bỏ chất phụ trợ bất đối. Ngoài ra, cũng có thể chuyển đổi các hợp chất bằng cách sử dụng cột HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao) bất đối xứng.

Một phương án của sáng chế đề cập đến một chế phẩm, bao gồm dược phẩm, bao gồm, gồm có, và/hoặc chủ yếu gồm có (+)-chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) trong đó chế phẩm này hầu như không có (-)-chất đồng phân của hợp chất đã nêu. Trong ngữ cảnh này, hầu như không có có nghĩa là ít hơn khoảng 25%, tốt hơn là ít hơn khoảng 10%, tốt hơn là ít hơn khoảng 5%, tốt hơn là ít hơn khoảng 2% và tốt hơn nữa là ít hơn khoảng 1% (-)- chất đồng phân được tính theo công thức

$$\%(+)\text{-chất đồng phân đối ảnh} = \frac{(\textit{khối lượng}(+)\text{-chất đồng phân đối ảnh})}{(\textit{khối lượng}(+)\text{-chất đồng phân đối ảnh})+(\textit{khối lượng}(-)\text{-chất đồng phân đối ảnh})} \times 100$$

.

Phương án khác của sáng chế là chế phẩm, bao gồm dược phẩm, bao gồm, gồm có, và chủ yếu gồm có (-)-chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) trong đó chế phẩm này hầu như không có (+)-chất đồng phân của hợp chất đã nêu. Trong ngữ cảnh này, hầu như không có có nghĩa là ít hơn khoảng 25%, tốt hơn là ít hơn khoảng 10%, tốt hơn là ít hơn khoảng 5%, tốt hơn là ít hơn khoảng 2% và tốt hơn nữa là ít hơn khoảng 1% (+)-chất đồng phân được tính theo công thức

$$\%(-)-\text{chất đồng phân đối ảnh} = \frac{(\textit{khối lượng}(-)\text{-chất đồng phân đối ảnh})}{(\textit{khối lượng}(+)\text{-chất đồng phân đối ảnh})+(\textit{khối lượng}(-)\text{-chất đồng phân đối ảnh})} \times 100$$

.

Trong phạm vi của sáng chế này, bất cứ một hoặc nhiều nguyên tố nào, cụ thể khi được đề cập liên quan đến hợp chất có công thức (I), đều bao hàm tất cả đồng vị và hỗn hợp đồng vị của nguyên tố đó, dù xuất hiện tự nhiên hay được tổng hợp, dù phân bố trong tự nhiên hay ở dạng làm giàu đồng vị. Ví dụ, đề cập đến hyđro có nghĩa là đề cập đến ^{1}H, ^{2}H (D), và ^{3}H (T) trong phạm vi của nó. Tương tự, các đề cập đến cacbon và oxy có nghĩa là đề cập đến lần lượt ^{12}C, ^{13}C và ^{14}C và ^{16}O và ^{18}O trong phạm vi của nó. Các chất đồng vị có thể phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các hợp chất được gắn nhãn phóng xạ có công thức (I) có thể bao gồm một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm gồm ^{3}H, ^{11}C, ^{18}F, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br và ^{82}Br. Đồng vị phóng xạ nên được chọn từ nhóm gồm ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C và ^{18}F.

Trong quy trình bất kỳ về điều chế các hợp chất theo các phương án khác nhau của

sáng chế, có thể cần thiết và tốt hơn là bảo vệ các nhóm nhạy cảm hoặc nhóm phản ứng trên phân tử quan tâm bất kỳ. Có thể thực hiện được điều này bằng các nhóm bảo vệ thông thường như các nhóm được mô tả trong *Protective Groups in Organic Chemistry, (Các nhóm bảo vệ trong hóa hữu cơ) Ấn bản lần thứ hai,* J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis (Các nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ)*, John Wiley & Sons, 1991; và T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis (Các nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ), Ấn bản lần thứ ba*, John Wiley & Sons, 1999; Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện tiếp theo bằng các phương pháp được biết đến trong ngành.

Mặc dù các hợp chất của các phương án của sáng chế (bao gồm các muối dược dụng và solvat dược dụng của chúng) có thể được cho sử dụng riêng, chúng thường được sử dụng kết hợp với chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và/hoặc chất pha loãng dược dụng được chọn theo đường dùng dự kiến và thông lệ sử dụng dược phẩm hoặc thông lệ sử dụng trong thú y tiêu chuẩn. Do đó, các phương án cụ thể của sáng chế đề cập đến các dược phẩm và các chế phẩm dành cho thú y bao gồm các hợp chất có công thức (I) và ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và/hoặc chất pha loãng dược dụng.

Ví dụ, trong các dược phẩm của các phương án của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) có thể được trộn với (các) chất kết dính, (các) chất bôi trơn, (các) chất tạo huyền phù, (các) chất bao phủ, (các) chất hòa tan phù hợp bất kỳ, và các kết hợp của chúng.

Các dạng bào chế rắn dùng cho đường uống như viên nén hoặc viên nang chứa các hợp chất của sáng chế có thể được cho sử dụng ít nhất dưới một dạng bào chế trong cùng một lúc một cách hợp lý. Cũng có thể sử dụng các hợp chất dưới dạng chế phẩm có tác dụng kéo dài.

Các dạng đường uống bổ sung trong đó các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng bao gồm cồn ngọt, dung dịch, xi-rô, và huyền phù; mỗi loại tùy ý chứa các chất tạo mùi vị và các chất tạo màu.

Hoặc, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng bằng cách hít (trong

khí quản hoặc trong mũi) hoặc dưới dạng thuốc đạn hoặc thuốc đặt phụ khoa, hoặc chúng có thể được bôi trên da dưới dạng thuốc xức, dung dịch, kem, thuốc mỡ hoặc phấn rôm. Ví dụ, chúng có thể hợp nhất thành một loại kem bao gồm, gồm có, và chủ yếu gồm có nhũ tương chứa nước của polyetylen glycol hoặc dầu parafin. Chúng cũng có thể được hợp nhất, với nồng độ bằng từ khoảng 1% đến khoảng 10% khối lượng kem, thành thuốc mỡ bao gồm, gồm có, và chủ yếu gồm có sáp hoặc nền parafin mềm kết hợp với các chất ổn định và chất bảo quản bất kỳ nếu cần. Một cách sử dụng khác là sử dụng áp da bằng cách sử dụng miếng đắp da hoặc áp da.

Các dược phẩm của sáng chế (cũng như các hợp chất của sáng chế khi đứng riêng) cũng có thể được tiêm ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, tiêm dương vật, tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong da, hoặc nội tủy mạc. Trong trường hợp này, các dược phẩm cũng sẽ bao gồm ít nhất một chất mang phù hợp, tá dược phù hợp và chất pha loãng phù hợp.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, các dược phẩm của sáng chế tốt nhất được dùng dưới dạng dung dịch chứa nước tiệt trùng có thể chứa các chất khác, ví dụ, các muối và monosacarit vừa đủ để tạo dung dịch đẳng trương với máu.

Để sử dụng qua đường miệng/má hoặc dưới lưỡi, dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng viên nén hoặc viêm ngậm hình thoi, được điều chế theo phương pháp thông thường.

Các ví dụ khác, các dược phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất có công thức (I) làm hoạt chất có thể được điều chế bằng cách trộn (các) hợp chất với chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và/hoặc chất pha loãng dược dụng theo các kỹ thuật tạo dược phẩm thông thường. Chất mang, tá dược và chất pha loãng có thể có nhiều dạng tùy thuộc vào đường dùng mong muốn (ví dụ, đường uống, ngoài đường tiêu hóa, v.v.). Do đó, để tạo các dược phẩm lỏng dùng đường uống như dung dịch, xi-rô, nhũ tương và huyền phù, các chất mang, tá dược và chất pha loãng phù hợp bao gồm nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo mùi vị, chất bảo quản, chất ổn định, chất tạo màu, v.v được sử dụng; để tạo các dược phẩm rắn dùng đường uống như bột, viên nang và viên nén, các chất mang, tá dược và chất pha loãng phù hợp bao gồm tinh bột,

đường, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất kết dính, chất phân rã, v.v. được sử dụng. Các dược phẩm rắn dùng đường uống tùy ý có thể được bao phủ bằng các chất như đường, hoặc tan trong ruột để có thể điều chỉnh vị trí hấp thụ và phân giải chính. Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, các chất mang, tá dược và chất pha loãng sẽ thường bao gồm nước tiệt trùng, và các thành phần khác có thể được thêm vào để tăng tính tan và để bảo quản dược phẩm. Các huyền phù hoặc dung dịch có thể được tiêm cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chất mang chứa nước cùng với các chất phụ gia phù hợp như các chất hòa tan và các chất bảo quản.

Lượng điều trị hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc dược phẩm của chúng bao gồm liều lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 3000 mg, hoặc lượng cụ thể hoặc khoảng cụ thể bất kỳ nằm trong khoảng đó, cụ thể từ khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg, hoặc lượng cụ thể hoặc khoảng cụ thể bất kỳ nằm trong phạm vi đó, hoặc cụ thể hơn, từ khoảng 10 mg đến khoảng 500 mg, hoặc lượng cụ thể hoặc khoảng cụ thể bất kỳ nằm trong khoảng đó, theo phác đồ khoảng 1 đến khoảng 4 lần một ngày cho một người có cân nặng trung bình (70 kg); mặc dù, người có trình độ trong ngành hiểu là lượng điều trị hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) sẽ thay đổi tùy theo bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn đang được điều trị.

Để sử dụng bằng đường uống, tốt nhất dược phẩm được cung cấp dưới dạng viên nén chứa khoảng 1,0, khoảng 10, khoảng 50, khoảng 100, khoảng 150, khoảng 200, khoảng 250, và khoảng 500 miligram hợp chất có công thức (I).

Phương án của sáng chế đề cập đến dược phẩm để sử dụng bằng đường uống bao gồm hợp chất có công thức (I) với lượng bằng từ khoảng 25 mg đến khoảng 500 mg.

Điểm thuận lợi là, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng theo một liều đơn hàng ngày, hoặc liều tổng hàng ngày có thể được cho dùng theo các liều chia nhỏ trong hai, ba, và bốn lần một ngày.

Các liều sử dụng tối ưu của hợp chất có công thức (I) có thể đã được xác định và sẽ thay đổi theo hợp chất cụ thể được sử dụng, chế độ dùng thuốc, tuổi thọ chế phẩm và sự tiến triển của bệnh, hội chứng, tình trạng hoặc rối loạn. Ngoài ra, các yếu

tố liên quan đến đối tượng cụ thể đang được điều trị, bao gồm giới tính, tuổi, cân nặng, chế độ ăn và thời gian dùng thuốc của đối tượng, sẽ dẫn đến việc cần phải điều chỉnh liều lượng để đạt đến mức điều trị phù hợp và hiệu quả điều trị mong muốn. Do đó, các liều lượng trên là điển hình cho trường hợp trung bình. Dĩ nhiên, có thể có các trường hợp cụ thể trong đó cần các khoảng liều lượng cao hơn hoặc thấp hơn, và các khoảng này thuộc phạm vi của sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm bất kỳ trong các chế phẩm nêu trên và chế độ liều bất kỳ trong các chế độ liều nêu trên hoặc theo các chế phẩm và chế độ liều được thiết lập trong ngành khi cần sử dụng hợp chất có công thức (I) cho đối tượng.

Trong một phương án, các bệnh ung thư có thể hưởng lợi từ việc điều trị bằng chất ức chế MALT1 bao gồm, nhưng không giới hạn trong ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu, ung thư mô liên kết, và ung thư biểu mô, ví dụ như ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL), u lympho mô bạch huyết liên kết với niêm mạc (MALT), ung thư hạch bạch huyết vùng rìa, ung thư hạch bạch huyết tế bào T, ung thư hạch bạch huyết Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết Burkitt, đa u tủy, bạch cầu lympho bào mạn tính tế bào B (CLL), bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T, bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bạch cầu tế bào lông, bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào T, u tương bào, bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu, bệnh bạch cầu dạng tiền nguyên tiểu cầu cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào, bệnh tăng sinh hồng cầu-bạch cầu, não (u thần kinh đệm), u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư vú, ung thư đại trực tràng/kết tràng, ung thư phổi bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư nội mạc, u hắc tố ác tính, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư buồng trứng, ung thư mô liên kết, ung thư xương, ung thư tuyến giáp, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tinh hoàn, ung thư mô liên kết Ewing, ung thư mô liên kết cơ vân, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, ung thư cổ tử cung, ung thư thận, ung thư đường tiết niệu, ung thư âm hộ, ung thư thực

quản, ung thư tuyến nước bọt, ung thư vòm họng, ung thư miệng má, ung thư miệng, và GIST (ung thư mô đệm dạ dày-ruột).

Trong phương án khác, các chất ức chế MALT1 của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh miễn dịch bao gồm nhưng không giới hạn trong các chứng rối loạn tự miễn và viêm, ví dụ viêm khớp, viêm ruột, viêm dạ dày, viêm cột sống dính khớp, viêm loét đại tràng, viêm tụy, bệnh Crohn, bệnh Celiac, bệnh đa xơ cứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, viêm thận do lupus, sốt do thấp, gout, thải bỏ bộ phận hoặc cơ quan ghép, thải bỏ bộ phận ghép cùng loài mạn tính, bệnh mảng ghép chống lại ký chủ cấp hoặc mạn tính, viêm da bao gồm viêm da cơ địa, viêm da cơ, bệnh vẩy nến, bệnh Behcet, viêm màng bồ đào, bệnh nhược cơ, bệnh Grave, viêm tuyến giáp Hashimoto, hội chứng Sjoergen, rối loạn bọng nước, hội chứng viêm mao mạch qua trung gian kháng thể, viêm mạch phức hợp miễn dịch, rối loạn dị ứng, hen phế quản, viêm phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ nang, viêm phổi, bệnh phổi bao gồm phù, thuyên tắc, xơ hóa, bệnh sarcoid, tăng huyết áp và giãn phế nang, nhiễm bụi silic, suy hô hấp, hội chứng suy hô hấp cấp tính, bệnh BENTA, nhiễm độc berylium, và viêm đa cơ.

Trong phương án khác của sáng chế, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều dược phẩm khác, đặc biệt là với các chất chống ung thư khác, ví dụ: thuốc hóa trị liệu, chống tăng sinh hoặc điều hòa miễn dịch, hoặc các thuốc bổ trợ trong điều trị ung thư, ví dụ thuốc ức chế miễn dịch hoặc chống viêm.

Các tổ hợp khả thi của các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở các chất ức chế BTK (kinaza tyrosin Bruton) như ibrutinib, chất ức chế SYK, chất ức chế PKC, chất ức chế đường PI3K, chất ức chế họ BCL, chất ức chế JAK, chất ức chế kinaza PIM, rituximab hoặc các kháng thể liên kết với kháng nguyên tế bào B khác, cũng như các tác nhân chuyển hướng tế bào miễn dịch (ví dụ như tế bào blinatumomab hoặc tế bào T CAR) và các chất điều hòa miễn dịch như daratumumab, kháng thể kháng PD1 và kháng thể kháng PD-L1.

CÁC PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP CHUNG

Có thể tổng hợp các hợp chất đại diện của sáng chế theo các phương pháp tổng hợp

chung được mô tả dưới đây và được minh họa bằng các sơ đồ và ví dụ đi kèm. Do các sơ đồ chỉ để minh họa, sáng chế không bị giới hạn trong các phản ứng hóa học và các điều kiện được mô tả trong các sơ đồ và ví dụ. Các hợp chất tương tự như các hợp chất đích của các ví dụ này có thể được tạo theo phương thức tương tự. Các hợp chất được bộc lộ có tác dụng hữu ích như các dược chất được mô tả trong bản mô tả này. Các nguyên liệu ban đầu khác nhau được sử dụng trong các sơ đồ và ví dụ có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp mà các chuyên gia trong ngành đã biết.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này, cụ thể trong các sơ đồ và ví dụ, như sau:

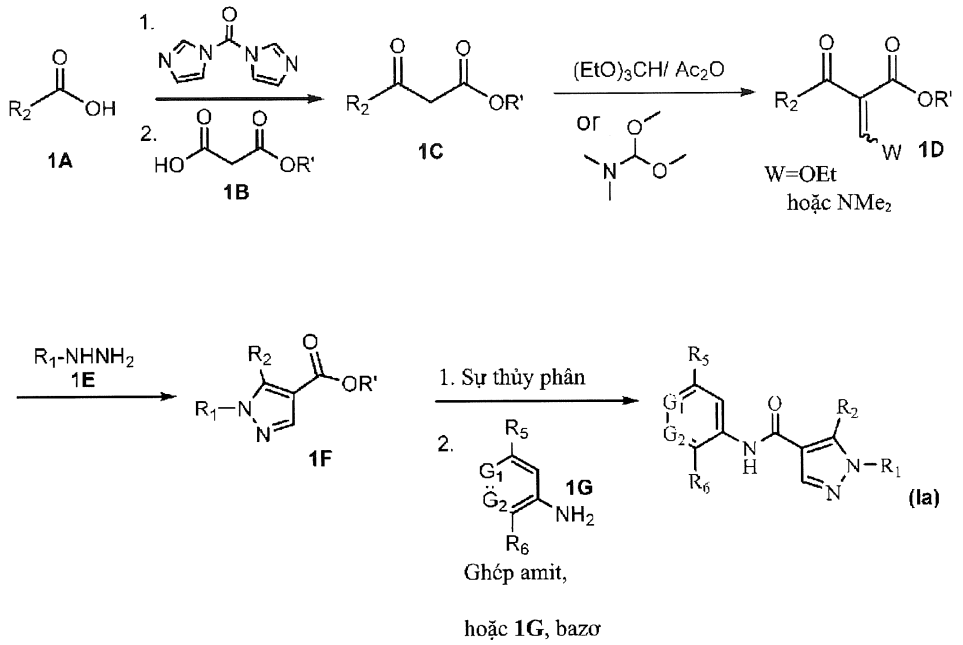
ACN	axetonitril
AcOH	axit axetic
BINAP	2,2′-bis(điphenylphosphino)-1,1′-binaphtalen
Boc	*tert*-butyl carbamat
BuLi	butyllithi
Cbz	benzyl carbamat
DCM	điclometan
DMA	đimetylaxetamit
DME	ete etylen glycol đimetyl
DMF	đimetylformamit
DMSO	đimetyl sulfoxit
EA	etyl axetat
Et	etyl
Et_2O	ete đietyl
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etyl alcohol
FCC	sắc ký cột nhanh
h	giờ

HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat
HCHO	formalđehyt
HCl	axit clohyđric
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
KCN	kali xyanua
LCMS	sắc ký lỏng áp suất cao với khối quang phổ kế
LDA	lithi điisopropylamit
LiOH	lithi hyđroxyt
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MeOH	rượu metylic
mg	miligram
min	phút
NaCN	natri xyanua
NaOH	natri hyđroxit
NaOtBu	natri tert-butoxit
NH_4Cl	amoni clorua
Pd/C	paladi trên than hoạt tính
$Pd_2(dba)_3$	tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi
$Pd(OAc)_2$	paladi điaxetat
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi
PPh_3	triphenyl phosphin
p-TsOH	axit para-toluensulfonic
rt hoặc RT	nhiệt độ phòng
TBAF	tetrabutyl amoni florua
TMSI	iođotrimetylsilan

t-Bu	*tert*-butyl
TFA	axit trifloaxetic
TFAA	anhyđrit trifloaxetic
THF	tetrahyđrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
Xantphos	4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetylxanthen
Xphos	2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl

Các hợp chất có công thức (Ia) trong đó R_7 là hyđro có thể được điều chế theo quy trình được trình bày trong Sơ đồ 1 dưới đây.

Sơ đồ 1



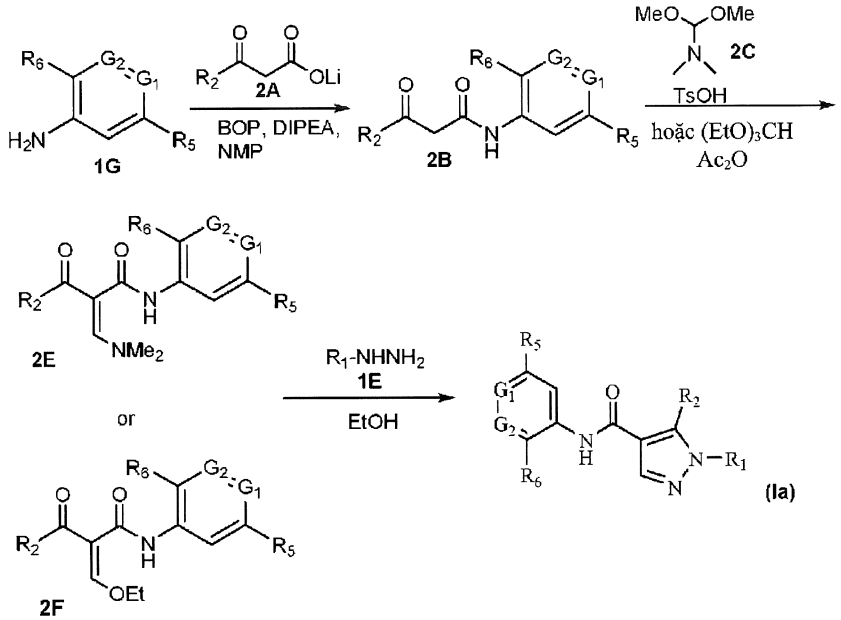
Axit carboxylic có công thức (**1A**) có thể được xử lý bằng carbonyldiimiđazol sau đó thêm mono-este của axit malonic có công thức (**1B**), trong đó R′ là C_{1-4}alkyl, và bazơ, như isopropylmagie clorua, để tạo ketoeste có công thức (**1C**). Ngưng tụ với trietyl orthoformat trong anhyđrit axetic hoặc với 1,1-đimetoxy-*N*,*N*-đimetylmetanamin có thể tạo este 2-etoxymetyliđen-3-oxo (hoặc este 2-((đimetylamino)metyliđen-3-oxo) có công thức (**1D**). Hợp chất có công thức (**1D**) có thể được cho phản ứng với hyđrazin có công thức (**1E**) để cung cấp pyrazol có công thức (**1F**). Có thể thực hiện thủy phân nhóm este

bằng cách xử lý với natri hyđroxit với sự có mặt của đồng dung môi rượu, để cung cấp chất trung gian axit carboxylic tương ứng, mà, sau đó có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (**I**) sau khi ghép đôi amit với hợp chất có công thức (**1G**). Có thể thực hiện ghép đôi amit, ví dụ, với sự có mặt của phosphorus oxyclorua trong pyriđin để tạo clorua axit tương ứng, sau đó xử lý bằng hợp chất có công thức (**1G**), với sự có mặt của bazơ. Trong một phương án, phản ứng ghép amit được thực hiện với sự có mặt của thuốc thử ghép đôi phù hợp như HATU, với sự có mặt của bazơ như điisopropyletyl amin, nhưng không giới hạn ở chất này..

Ngoài ra, este pyrazol có công thức (**1F**) có thể được chuyển đổi ngay thành hợp chất có công thức (**I**) thông qua xử lý bằng hợp chất có công thức (**1G**) và bazơ, chẳng hạn như kali *tert*-butoxit.

Cách khác tạo hợp chất có công thức (Ia) trong đó R_7 là hyđro được minh họa trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2

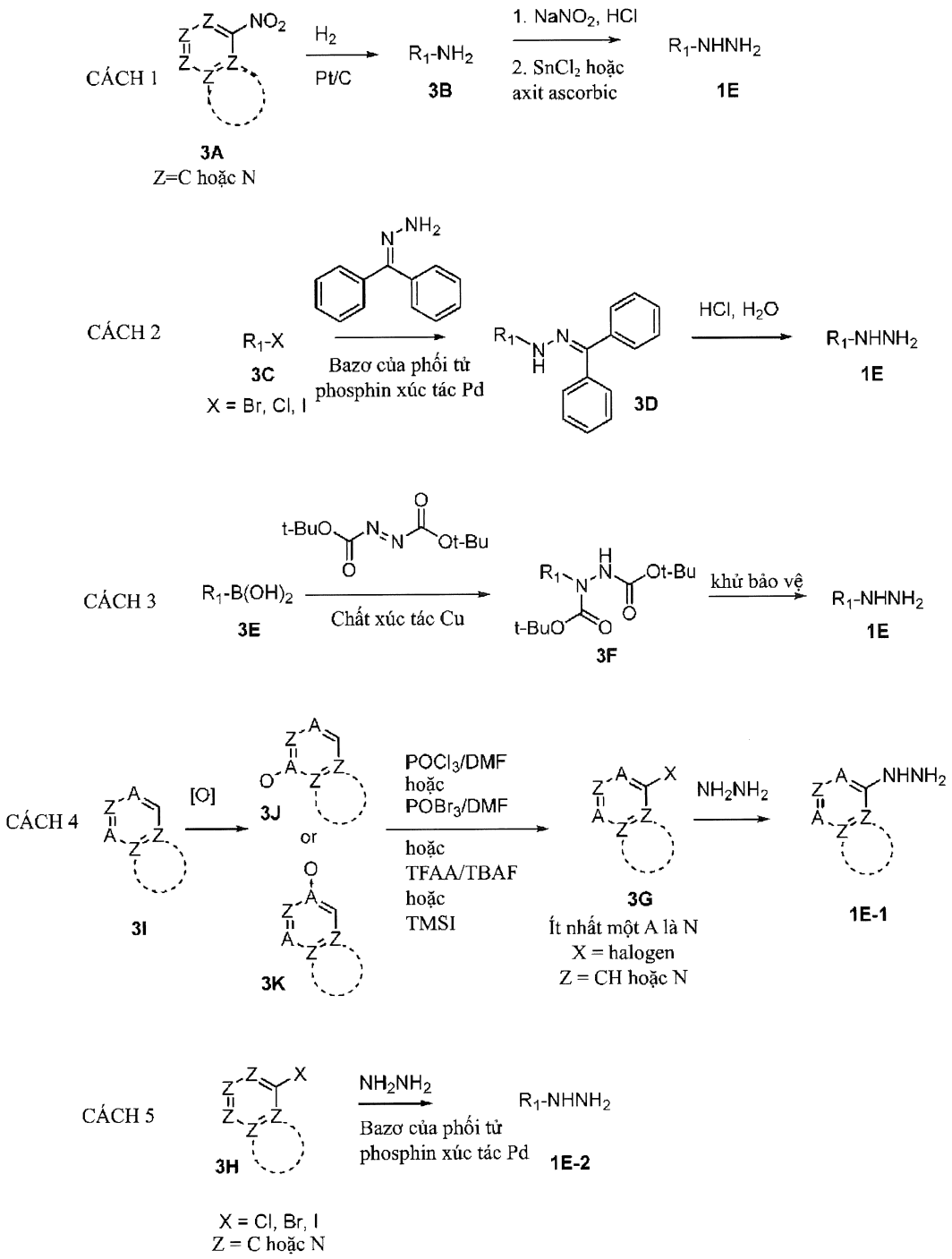


Anilin (**1G**) có thể được ghép với lithi axetoaxetat có công thức (**2A**) với sự có mặt của thuốc thử ghép cặp như BOP, bazơ như DIPEA, và dung môi như NMP, để tạo hợp chất có công thức (**2B**). Hợp chất có công thức (**2B**) sau đó có thể được cho phản ứng với DMF-DMA (**2C**) với sự có mặt của axit, như TsOH, hoặc cho phản ứng với

trietoxymetan (**2D**) trong AcOH để lần lượt tạo hợp chất có công thức (**2E**) hoặc (**2F**). Hợp chất có công thức (**2E**) hoặc (**2F**) sau đó có thể được cho phản ứng với hyđrazin có công thức (**1E**) để tạo hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 3 minh họa sự điều chế một số chất trung gian hyđrazin có công thức (**1E**), có ích trong điều chế hợp chất có công thức (I) của sáng chế.

Sơ đồ 3



Heteroaryl amin có công thức (**3B**) có thể được chuyển đổi thành muối heteroaryl điazoni bằng cách cho xử lý với natri nitrit trong các điều kiện có tính axit. Chất trung gian này có thể bị khử, sử dụng chất khử như thiếc (II) clorua hoặc axit ascorbic, để tạo hyđrazin có công thức (**1E**). Đối với các heteroaryl amin có công

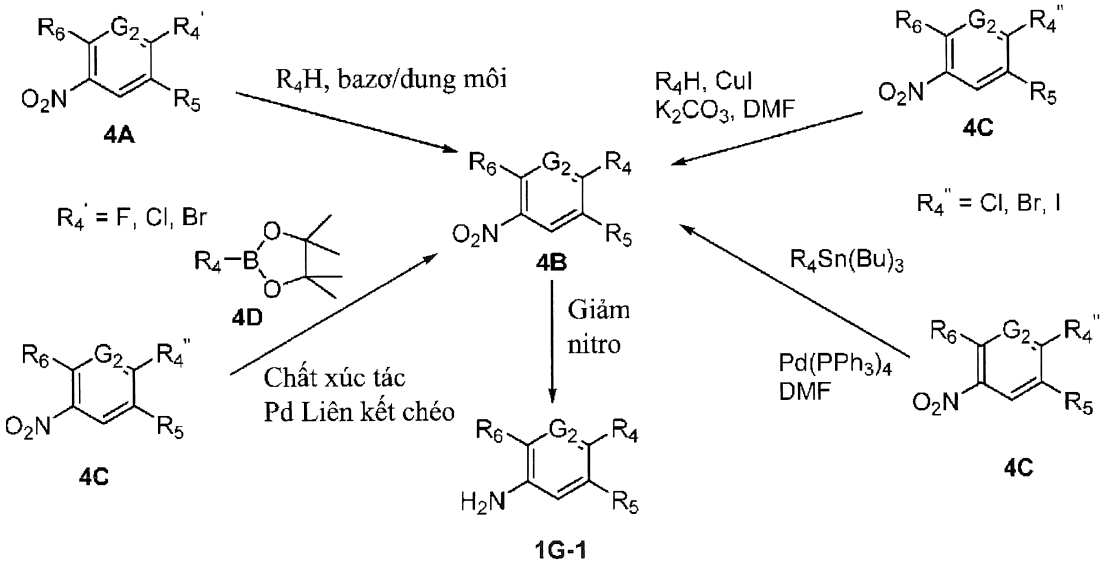
thức (**3B**) không có sẵn trên thị trường, chúng có thể được tạo bằng cách khử heteronitroaren (**3A**) sử dụng hyđro và Pt/C hoặc các điều kiện khử nitro thông thường khác (cách một).

Các clorua, bromua và iođua thay thế R_1 có thể được ghép cặp Buchwald Hartwig với benzophenon hyđrazin trong chất xúc tác là paladi, với sự có mặt của phối tử, như Xantphos, và bazơ, như natri *tert*-butoxit, để tạo hyđrazin có công thức (**3D**). Thủy phân có tính axit có thể tạo hyđrazin có công thức (**1E**) (cách hai).

Axit boronic thay thế R_1 có thể làm tiền chất để tạo các hợp chất có công thức (**1E**) bằng con đường nêu trong cách ba. Axit boronic có công thức (**3E**) có thể được thêm chất xúc tác Cu^{2+}(như $Cu(OAc)_2$, TEA trong CH_2Cl_2) vào đi-*tert*-butylazodicarboxylat để tạo chất trung gian có công thức (**3F**), mà có thể được khử bảo vệ trong các điều kiện có tính axit để tạo hợp chất có công thức (**1E**). Heteroaryl hyđrazin có công thức (**1E-1**), có nguyên tử nitơ ở vị trí *ortho* hoặc *para* đối với nhóm chức hyđrazin, có thể được điều chế bằng cách thay thế halogen bằng hyđrazin hoặc hyđrazin hyđrat. (Hetero) haloaren có công thức (**3G**) không có bán trên thị trường có thể được điều chế từ các (hetero)aren tương ứng (**3I**), với chất oxy hóa như mCPBA, để tạo oxit N (**3J**) (hoặc (**3K**)) mà sau đó có thể được chuyển đổi thành (hetero) haloaren **3G** bằng cách xử lý với $POCl_3$ và DMF, $POBr_3$/DMF, TFAA/TBAF, hoặc TMSI (cách bốn). Hoặc, các (hetero)aren được halogen hóa có công thức (**3H**) có thể được ghép chéo với hyđrazin, có chất xúc tác paladi, để tạo chất trung gian(**1E-2**) (cách năm).

Sơ đồ 4 minh họa nhiều cách để tổng hợp chất trung gian (**1G-1**), trong đó G_1 là $C(R_4)$.

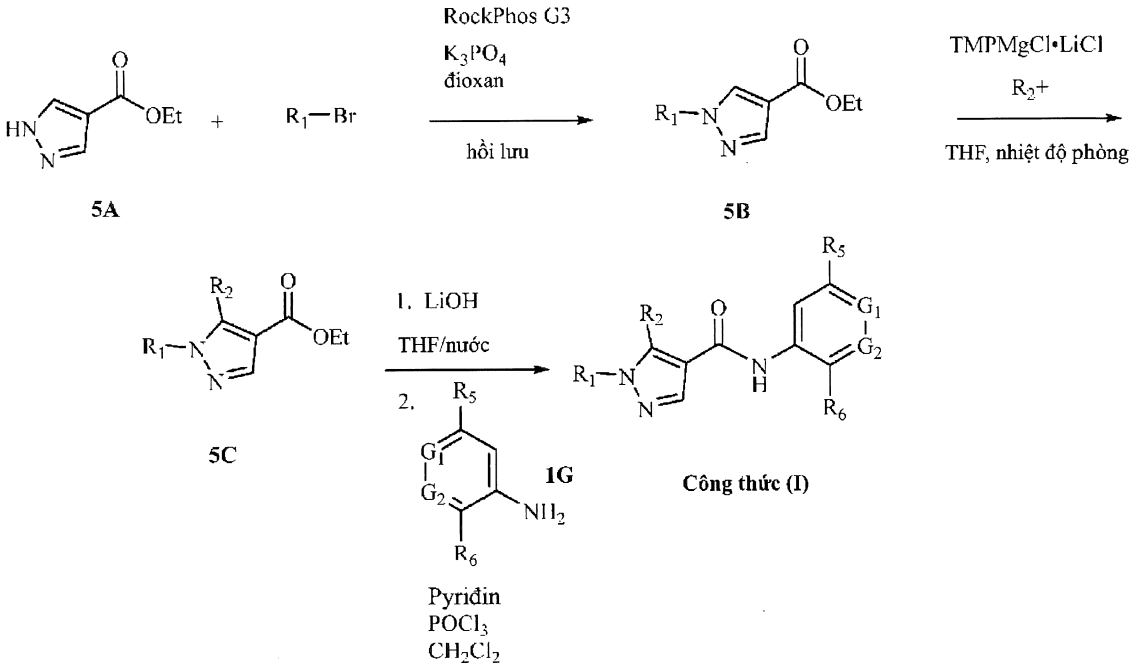
Sơ đồ 4



Hợp chất (**B-1**) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức R_4H với sự có mặt của bazơ, như Cs_2CO_3, trong dung môi như DMF, để tạo hợp chất có công thức (**4B**). Hoặc, hợp chất có công thức (**4C**) có thể được xử lý bằng thuốc thử ghép chéo, như thuốc thử có công thức (**4D**) hoặc thuốc thử thiếc có công thức $R_4Sn(Bu)_3$; với sự có mặt của chất xúc tác paladi, bao gồm nhưng không giới hạn trong $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$; trong dung môi hoặc hệ dung môi phù hợp như DMF, đioxan/nước, v.v.; để tạo hợp chất có công thức (**4B**). Một cách phù hợp khác bao gồm cho hợp chất có công thức (**4C**) phản ứng với hợp chất có công thức R4H, với sự có mặt của thuốc thử ghép cặp như CuI, với bazơ như Cs_2CO_3, và trong dung môi như DMF, để tạo hợp chất có công thức (**4B**). Hợp chất có công thức (**4B**) có thể bị khử thành hợp chất có công thức (**1G-1**) bằng chất khử như Zn hoặc Fe với sự có mặt của NH_4Cl, trong dung môi như MeOH.

Sơ đồ 5 minh họa sự điều chế một số hợp chất có công thức (I) trong đó R_6- không phải là hyđro.

Sơ đồ 5



5A

5B

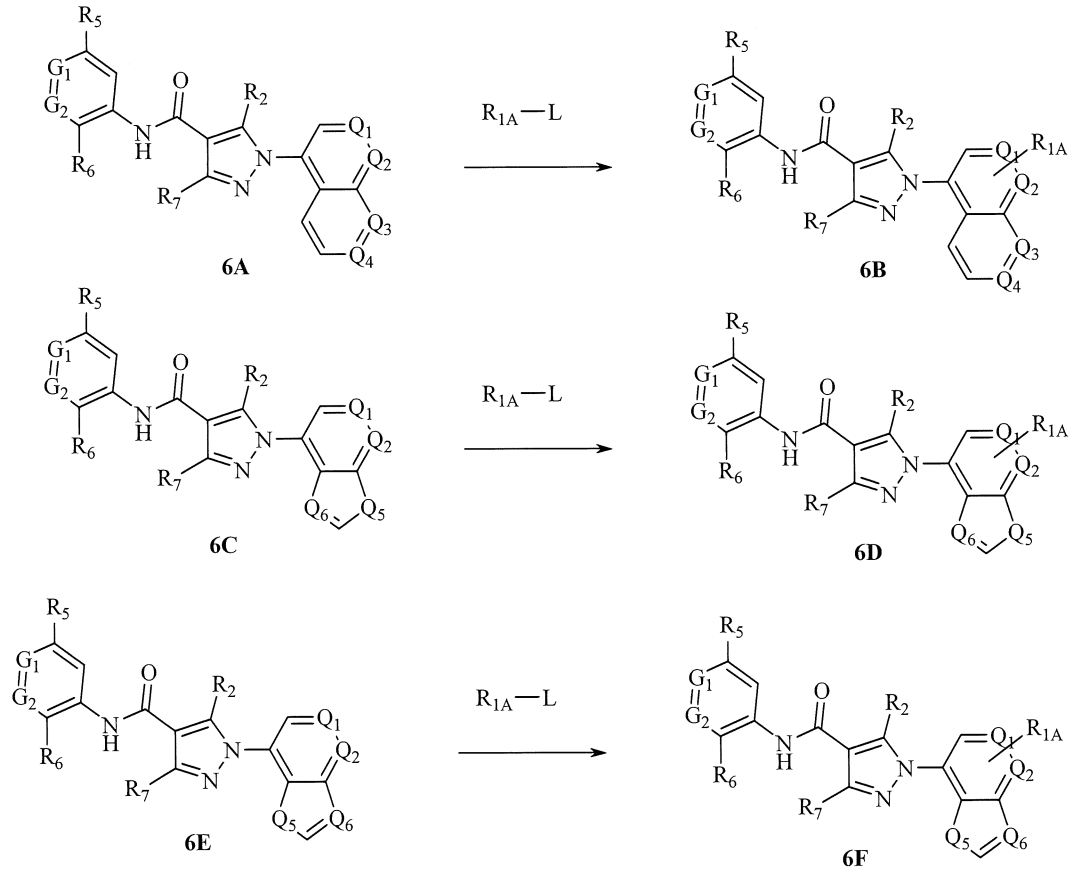
5C

1G

Công thức (I)

Sơ đồ 6 minh họa sự điều chế một số hợp chất có công thức (I) của sáng chế.

Sơ đồ 6



6A

6B

6C

6D

6E

6F

Trong trường hợp L là H, có thể xảy ra alkyl hóa các hợp chất có công thức **6A**, **6C** và **6E** qua sự hình thành gốc từ R_{1A}-L, được tạo bằng cách cho xử lý với amoni persulfat và $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$, trong hỗn hợp gồm nước và CH_3CN hoặc DMSO và TFA, trong môi trường được bức xạ bằng LED màu xanh dương.

Hoặc, trong trường hợp L là H, có thể xảy ra alkyl hóa các hợp chất có công thức **6A**, **6C** và **6E** qua sự hình thành gốc từ R_{1A}-L, được tạo bằng cách cho xử lý với BPO và $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$, trong MEOH và TFA, trong môi trường được bức xạ bằng LED màu xanh dương.

Khi L là H, có thể xảy ra alkyl hóa các hợp chất có công thức **6A**, **6C** và **6E** qua sự hình thành gốc từ R_{1A}-L, được tạo bằng cách cho xử lý với sắt(II)sulfat heptahyđrat và hyđro peroxit, trong hỗn hợp gồm nước và CH_3CN hoặc DMSO và H_2SO_4.

Khi L là kẽm sulfonat, có thể xảy ra alkyl hóa các hợp chất có công thức **6A**, **6C** và **6E** qua sự hình thành gốc từ R_{1A}-L, được tạo bằng cách cho xử lý với tert-butyl hyđro peroxit, trong hỗn hợp gồm nước và DCM và TFA.

Tương tự, khi L là muối COOH hoặc BF_3 có thể xảy ra alkyl hóa các hợp chất có công thức **6A**, **6C** và **6E** qua sự hình thành gốc từ R_{1A}-L, được tạo bằng cách cho xử lý với amoni persulfat và bạc nitrat, trong hỗn hợp gồm nước và DCM hoặc CH_3CN hoặc DMSO hoặc đioxan và TFA.

Các hợp chất có công thức **6A**, **6C** và **6E** cũng có thể được chuyển đổi thành oxit N tương ứng của chúng thông qua xử lý bằng chất oxy hóa như m-CPBA trong DCM hoặc THF. Oxit N này tùy chọn được chuyển đổi thành các dẫn xuất ortho -CN tương ứng của chúng bằng cách sử dụng trimetylsilyl xyanua và DBU, trong dung môi như THF. Oxit N này cũng có thể được chuyển đổi thành các chất dẫn xuất alkoxy hoặc xycloalkoxy của chúng bằng tác dụng của tosylanhyđrit, Na_2CO_3 và thuốc thử alkyl-OH hoặc xycloalkyl-OH được thế phù hợp.

Hoặc, oxit N của các hợp chất có công thức **6A**, **6C** và **6E** cũng có thể được chuyển đổi thành chất dẫn xuất ortho-clo bằng tác dụng của $POCl_3$, tùy ý trong dung môi như $CHCl_3$, mà có thể được sử dụng làm chất trung gian để điều chế C_{1-6}alkylthio, C_{1-}

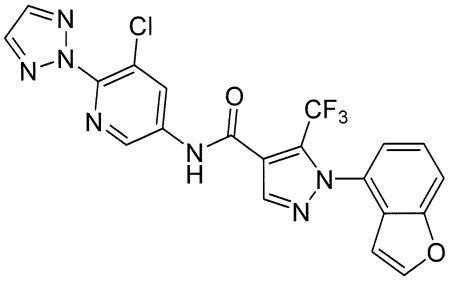
$_6$xycloalkylthio, và các dị vòng liên kết với lưu huỳnh của sáng chế. Tương tự, chất dẫn xuất ortho-clo có thể được cho phản ứng với các amin được thế để tạo C_{1-6}alkylamino, C_{1-6}xycloalkylamino, hoặc dị vòng liên kết với N của sáng chế. Hoặc, chất dẫn xuất ortho-clo có thể được phản ứng kiểu Suzuki trong bước tiếp theo, với axit alkyl hoặc xycloalkyl-boronic tương ứng được thế để tạo hợp chất có công thức (I).

Ví dụ thực hiện sáng chế

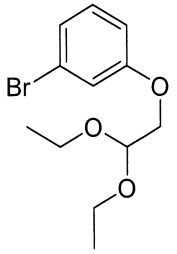
Trong các ví dụ sau đây, một số sản phẩm tổng hợp được nêu đã được phân lập dưới dạng cặn. Người có trình độ bình thường trong ngành sẽ hiểu rằng thuật ngữ "cặn" không giới hạn tình trạng vật lý của sản phẩm được phân lập và có thể bao gồm, ví dụ, dạng rắn, dạng dầu, dạng bọt, gôm, xi-rô, v.v.

Ví dụ 1

1-(benzofuran-4-yl)-*N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 34



A. 1-bromo-3-(2,2-đietoxyetoxy)benzen, 1a

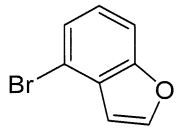


, 1a

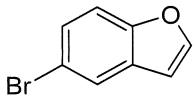
Natri hyđrua trong dầu khoáng (7,6 g, độ tinh khiết 60%, 0,19 mol) được thêm vào theo từng phần vào dung dịch 0°C (nước đá/nước) bao gồm 3-bromophenol (30 g, 0,17 mmol) và DMF (200 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút ở 0°C. 2-bromo-1,1-đietoxyetan (31 mL, 0,21 mmol) đã được thêm vào hỗn hợp ở 0°C, và hỗn

hợp thu được được khuấy ở 120°C trong 16 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Dung dịch được đổ lên nước và được tách chiết với etyl axetat. Sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 10:1) để tạo hợp chất 1a (50 g, 99%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 - 7,04 (m, 3H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

B. 4-bromobenzofuran (1b) và 5-bromobenzofuran (1c)



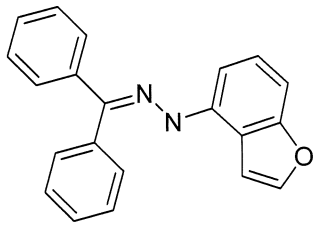
1b



1c

Axit polyphosphoric (PPA) (175 g, 519 mmol) được thêm vào dung dịch gồm 1-bromo-3- (2,2-đietoxyetoxy)benzen, 1a (50,0 g, 173 mmol) và toluen (200 mL) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí $Ar_{(g)}$. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 110°C trong 4 giờ trước khi làm mát ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được dập tắt bằng nước lạnh và được chiết xuất với etyl axetat. Sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 20:1) để tạo hỗn hợp gồm các hợp chất 1b và 1c (21 g, 62%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

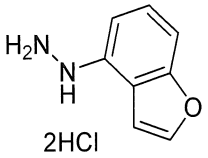
C. 1-(benzofuran-4-yl)-2-(điphenylmetylen)hyđrazin, 1d



, 1d

Hỗn hợp bao gồm các hợp chất 1b và 1c (21 g, 53 mmol), (điphenylmetylen)hyđrazin (13 g, 64 mmol), paladi (II) axetat (1,2 g, 5,3 mmol), Xphos (5,1 g, 11 mmol), natri hyđroxit (4,3 g, 0,11 mol) và *t*-AmOH (150 mL) được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trước khi làm mát đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc và miếng đệm được rửa bằng etyl axetat. Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 10:1) để tạo hợp chất 1d (5,8 g, 17%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}N_2O$ 312,13, m/z tìm được 313,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 4H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 5H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,95 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z M+1: 313,0.

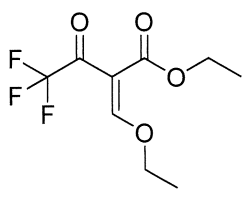
D. Benzofuran-4-ylhyđrazin đihyđroclorua, 1e



, 1e

Dung dịch HCl đậm đặc (50 mL) được thêm vào dung dịch bao gồm 1-(benzofuran-4-yl) -2- (điphenylmetylen) hyđrazin, 1d (4,8 g, 15 mmol) và EtOH (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn, cặn này được thêm vào nước (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được bazơ hóa bằng NaOH 2M đến khi đạt pH 13 và được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất thấp để tạo sản phẩm thô 1e (1,1 g, thô) được sử dụng ở phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

E. Etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f

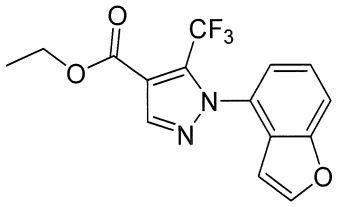


, 1f

Etyl 4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (30 g, 162,9 mmol) được thêm vào dung dịch

trietoxymetan (72,4 g, 488,8 mmol) trong anhyđrit axetic (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 135°C trong 18 giờ. Hỗn hợp màu nâu được cô đặc để tạo etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (38 g, 97,1%) dưới dạng dầu màu nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 - 1,33 (m, 3 H) 1,40 (dt, J=14,18, 7,19 Hz, 3 H) 4,19 - 4,36 (m, 4 H) 7,66 - 7,87 (m, 1 H).

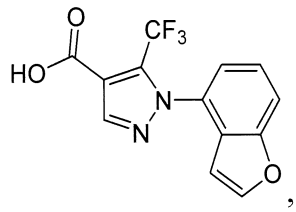
F. Etyl 1-(benzofuran-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 1g



, 1g

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (1,43 g, 5,97 mmol), benzofuran-4-ylhyđrazin đihyđroclorua, 1e (1,10 g, 4,98 mmol 1,39 mL, 9,95 mmol) và etanol (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trước khi làm mát đến nhiệt độ phòng. Dung dịch tạo thành được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, được pha loãng bằng nước (15 mL) và chiết tách bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 3:1) để tạo hợp chất 1g (250 mg, 15%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{11}F_3N_2O_3$ 324,07, m/z tìm được 324,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 0,8, 2,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 2H), 1,42 - 1,38 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z M+1: 324,9.

G. Axit 1-(benzofuran-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 1h

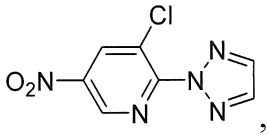


, 1h

Dung dịch bao gồm lithi hyđroxit hyđrat (97,1 mg, 2,31 mmol) và nước (5 mL)

được thêm vào dung dịch bao gồm etyl 1-(benzofuran-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 1g (250 mg, 0,771 mmol) và etanol (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch tạo thành được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được đổ vào nước (5 mL) và được axit hóa bằng HCl 3N đến khi đạt pH bằng khoảng 5. Hỗn hợp tạo thành được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (5 mL), sau đó sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 1h (200 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_7F_3N_2O_3$ 296,04, m/z tìm được 337,9 $[M+H+CH_3CN]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,40 (br.s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 1,2, 2,4 Hz, 1H).

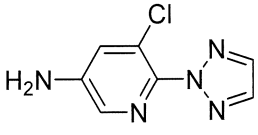
H. 3-clo-5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 1i



, 1i

Hỗn hợp 2,3-điclo-5-nitropyriđin (50 g, 259,08 mmol), 1*H*-1,2,3-triazol (19,683 g, 284,99 mmol), kali carbonat (46,549 g, 336,81 mmol) và CH_3CN (200 mL) được gia nhiệt đến 40°C và được khuấy qua đêm. Etyl axetat (500 mL) được thêm. Hỗn hợp được rửa bằng nước (500 mL x 2) và nước muối (500 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được xử lý bằng DCM (100 mL), được lọc và chất rắn được thu để tạo được hợp chất 1i (40 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC/MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 225,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,40 (d, J=2,0Hz, 1H), 9,15 (d, J=2,0Hz, 1H), 8,33 (s, 2H).

I. 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j



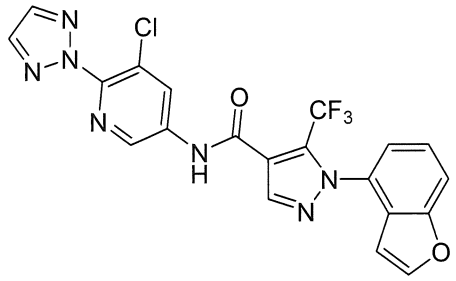
, 1j

3-clo-5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 1i (20 g, 88,656 mmol), MeOH (500 mL) và Pt/C (2 g, 5%, 0,513 mmol) được thêm vào chai hyđro hóa 1000 mL.

Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường khí H_2 (30 psi) ở 25°C trong 20 giờ. Huyền phù được lọc qua một miếng đất điatomit và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (100 mL).

Dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (0% đến 50% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước với NH_3 0,05%), sau đó được đông khô đến khô để tạo hợp chất 1j (10,4 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC/MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 196,1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,05 (s, 2H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H).

J. 1-(benzofuran-4-yl)-*N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 34

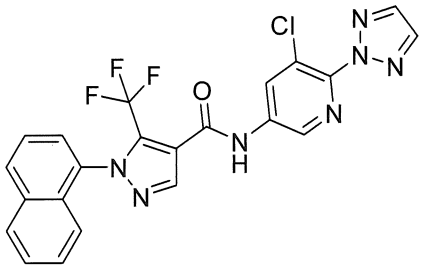


$POCl_3$ (112 mg, 0,729 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch bao gồm axit 1-(benzofuran-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 1h (180 mg, 0,608 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (131 mg, 0,668 mmol), và pyriđin (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (10 mL) và được tách chiết với etyl axetat (15 mL x 3). Hỗn hợp tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo cặn thô, được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:1) để tạo hợp chất 34 (180 mg). Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế pha đảo (43% đến 73% (thể tích/thể tích) CH_3CN với nước có NH_3 0,05%) tạo hợp chất 34, sau đó được tạo huyền phù trong nước (10 mL), được đông lạnh bằng nước đá khô/axeton, và sau đó được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 34 (166,10 mg, 57%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}ClF_3N_7O_2$ 473,06, m/z tìm được 473,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

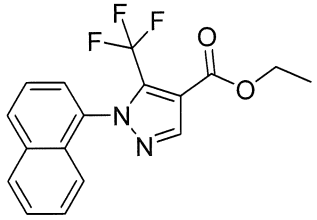
$CDCl_3$) δ ppm 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

Ví dụ 2

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 2



A. Etyl 1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 2a

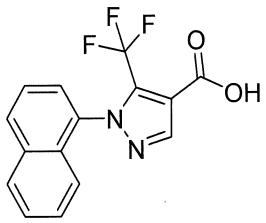


, 2a

Etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (200 mg, 0,833 mmol) được thêm vào dung dịch bao gồm naphtalen-1-ylhyđrazin (162 mg, 0,833 mmol), trietylamin (168 mg, 1,67 mmol) và etanol (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến khi hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo ra cặn thô, được tinh chế bằng phép sắc ký lỏng điều chế hiệu năng cao sử dụng Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 µm (50% đến 80% (thể tích/thể tích) ACN và nước với NH_3 0,05%) để tạo hợp chất 2a. Hợp chất 2a được tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton, rồi được làm đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 2a (129,80 mg, 47%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$ 334,293, m/z tìm được 335,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z

M+1: 335,0.

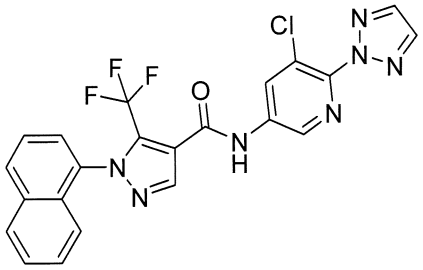
B. Axit 1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 2b



, 2b

Dung dịch bao gồm etyl 1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 2a (1,20 g, 3,59 mmol), LiOH (452 mg, 10,8 mmol) và nước: hỗn hợp EtOH (12 mL, 1: 2) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch được trung hòa đến khi đạt độ pH bằng khoảng 7 bằng HCl 4M, được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3) và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Các chất tách chiết được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 2b (1,00 g, 78%), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{15}H_9F_3N_2O_2$, 306,239; m/z được tìm thấy 306,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,43 (br.s., 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,55 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

C. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 2

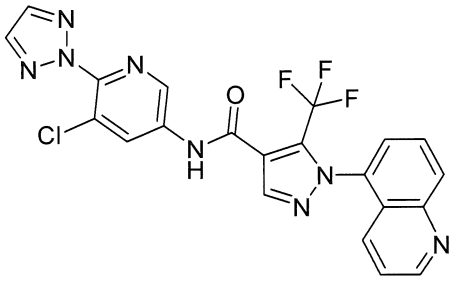


$POCl_3$ (90,1 mg, 0,588 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch bao gồm axit 1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 2b (150 mg, 0,490 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (105 mg, 0,539 mmol) và pyriđin (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (46% đến 76% (thể tích/thể tích) ACN và nước với

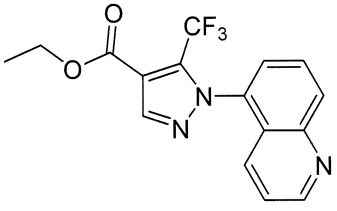
NH_3 0,05%) tạo hợp chất 2, sau đó cho hợp chất này tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp này được đông lạnh bằng đá khô/ axeton, sau đó được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 2 (102,30 mg, 43%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{13}ClF_3N_7O$ 483,833, m/z tìm được 484,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,08 (br.s, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z M+1: 483,9.

Ví dụ 3

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 8



A. Etyl 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 3a

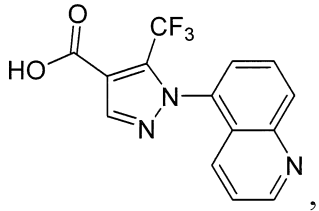


, 3a

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (905 mg, 3,77 mmol), 5-hyđrazinylquinolin (500 mg, 3,14 mmol) và etanol (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trước khi làm mát đến nhiệt độ phòng. Dung dịch tạo thành được cô đặc đến khi khô điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:1) để tạo hợp chất 3a (530 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}F_3N_3O_2$ 335,09, m/z tìm được 335,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz,

1H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 4,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z M+1: 335,8.

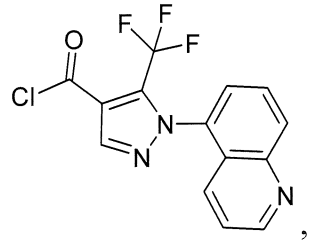
B. Axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 3b



, 3b

Dung dịch bao gồm lithi hyđroxit hyđrat (375 mg, 8,95 mmol) trong nước (5 mL) được thêm vào dung dịch gồm etyl 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 3a (1,00 g, 2,98 mmol) trong etanol (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, và hỗn hợp tạo thành được thêm vào nước (2 mL). Hỗn hợp chứa nước được axit hóa bằng HCl 3N đến khi đạt pH bằng khoảng 5, được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (10 mL), sau đó sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3b (910 mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_8F_3N_3O_2$ 307,06, m/z được tìm thấy 308,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 - 7,82 (m, 2H), 7,69 - 7,54 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z M+1: 308,0.

C. 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonyl clorua, 3c

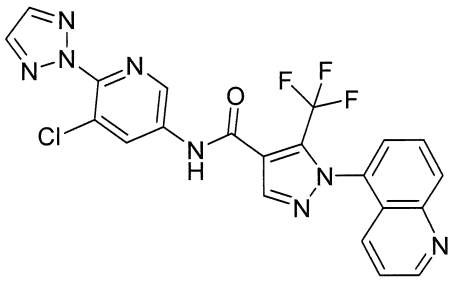


, 3c

Oxalyl điclorua (0,0830 mL, 0,976 mmol) được thêm vào dung dịch bao gồm axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 3b (200 mg, 0,651 mmol), điclometan (15 mL), và DMF (lượng xúc tác). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch taọ thành được cô đặc đến khi khô để tạo

hợp chất 3c (200 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

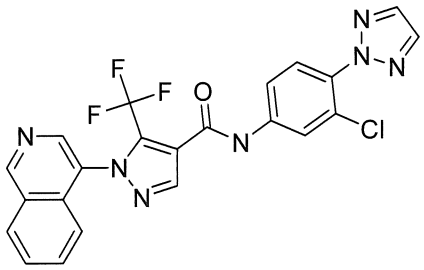
D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 8



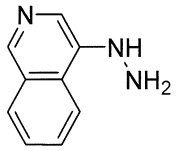
Dung dịch gồm 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonyl clorua, 3c (200 mg, 0,614 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (144 mg, 0,737 mmol) và pyriđin (10 mL) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ trước khi làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột Kromasil 150 x 25 mm x 10 µm (32% đến 62% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước có NH_3 0,05%) để tạo hợp chất 8 (149,20 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ 484,08, m/z tìm được 485,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,05 - 9,02 (m, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 4,0, 8,0 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z M+1: 485,0.

Ví dụ 4

N-(3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 38



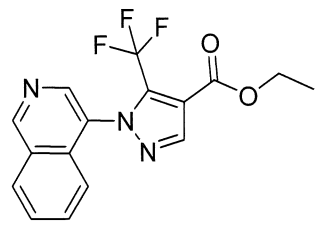
A. 4-hyđrazinylisoquinolin, 4a



, 4a

Dung dịch đang được khuấy isoquinolin-4-amin (5,0 g, 34,68 mmol) trong HCl (50 mL, 5N) ở 0°C được thêm dung dịch natri nitrit ($NaNO_2$, 3,59 g, 52,02 mmol) trong nước ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và dung dịch thiếc (II) clorua khử nước ($SnCl_2.2\ H_2O$, 19,56 g, 86,70 mmol) trong axit clohyđric đậm đặc (5 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh để đạt độ pH bằng khoảng 12-14 bằng dung dịch natri hyđroxit chứa nước 20%. Vào thời điểm đó, hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp chiết xuất hữu cơ được rửa bằng nước muối (300 mL). Phần hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100: 0 thành etyl axetat/metanol = 90:10) để tạo hợp chất 4a (1,15 g, 20,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

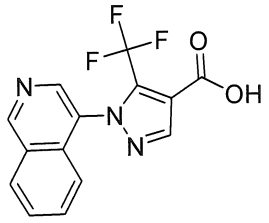
B. Etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 4b



, 4b

Hỗn hợp gồm 4-hyđrazinylisoquinolin, 4a (1,15 g, 7,224 mmol) và etyl (Z) -2-(etoxymetylen) -4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (2,08 g, 8,669 mmol) trong EtOH (30 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100: 0 đến 70:30) để tạo hợp chất 4b (1,77 g, 72,98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 335,9; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 4,42 (q, J=7,06 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 8,12 (dd, J=7,28, 1,10 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H).

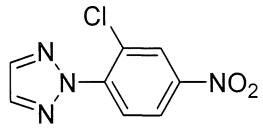
C. Axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c



, 4c

Dung dịch etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 4b (500 mg, 1,49 mmol) trong axit clohyđric đậm đặc (5 mL) được khuấy ở 130°C trong 3 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 4c (465,61 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 307,9.

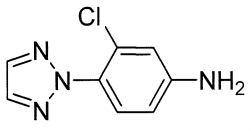
D. 2-(2-clo-4-nitrophenyl)-2*H*-1,2,3-triazol, 4d



, 4d

Dung dịch chứa 3-clo-4-flonitrobenzen (1,2 g, 6,836 mmol) và 2*H*-1,2,3-triazol (0,567 g, 8,203 mmol) trong DMA khan (5 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,89 g, 13,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C qua đêm. Phản ứng được cô đặc để tạo dầu thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100/0 đến 20/80) để tạo hợp chất 4d (1 g, 65,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,88 - 8,02 (m, 3H), 8,28 (dd, J=8,93, 2,54 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,21 Hz, 1H).

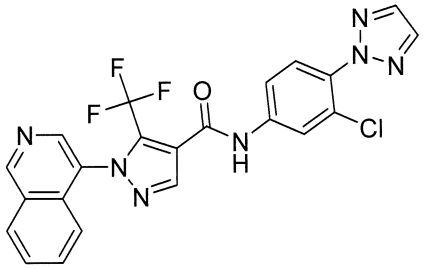
E. 3-clo-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)anilin, 4e



, 4e

Dung dịch 2-(2-clo-4-nitrophenyl)-2*H*-1,2,3-triazol, 4d (1 g, 4,45 mmol) trong MeOH/THF/nước (5 mL/10 mL/5 mL) được bổ sung Fe(0) (1,243 g, 22,26 mmol) và amoni clorua (1,191 g, 22,26 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Phản ứng được lọc và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nước (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat (15 mL x 3). Các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100) 3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl) anilin, 4e (0,7 g, 80,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,96 (br. s., 2H) 6,63 (d, J=8,41 Hz, 1H), 6,81 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H).

F. *N*-(3-clo-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 38

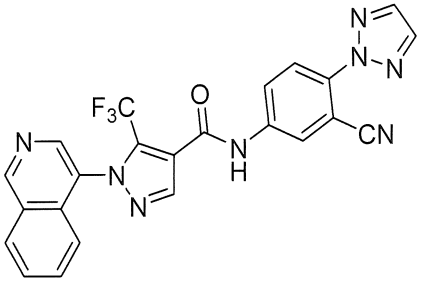


Dung dịch gồm axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (60 mg, 0,195 mmol), 3-clo-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)anilin, 4e (45,6 mg, 0,234 mmol) và pyriđin (77,2 mg, 0,8 mmol) trong điclometan (5 mL) được thêm $POCl_3$ (89,8 mg, 0,59 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp tách chiết hữu cơ được rửa với nước muối,

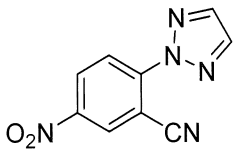
được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu vàng. Dầu màu vàng được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 10:1 đến 0:1) để tạo hợp chất 38 (35 mg, 35,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,34 (d, J=8,41 Hz, 1 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 7,72 - 7,84 (m, 2 H), 7,89 (s, 2 H), 7,96 - 8,06 (m, 2 H), 8,15 (d, J=7,43 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H); LCMS (ESI) m/z M+1: 483,9.

Ví dụ 5

N-(3-xyano-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 59



A. 5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril, 5a

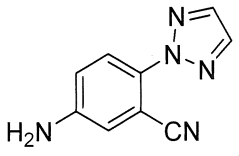


, 5a

2-flo-5-nitrobenzonitril (500 mg, 3,01 mmol), 2H-1,2,3-triazol (228,68 mg, 3,311 mmol) và K_2CO_3 (832,02 mg, 6,02 mmol) đã được thêm vào THF (10 mL) và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn thô dưới dạng chất rắn màu vàng được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat, 100:0 đến 50:50) để thu được 5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril, 5a (140 mg, 21,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,56 (dd,

J=2,5, 9,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H).

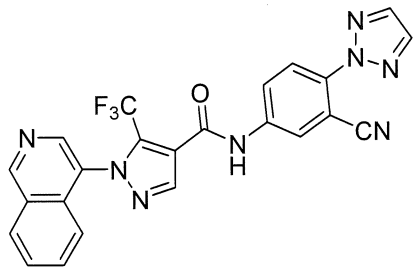
B. 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril, 5b



, 5b

5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril, 5a (140 mg, 0,651 mmol) được hòa tan trong THF (8 mL), và được thêm Fe(0) (363,36 mg, 6,507 mmol), NH_4Cl (348,04 mg, 6,507 mmol) và nước (8 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Nước (50 mL) đã được thêm vào và lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo ra hợp chất thô 5b (140 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) m/z M+1: 186,1.

C. *N*-(3-xyano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 59

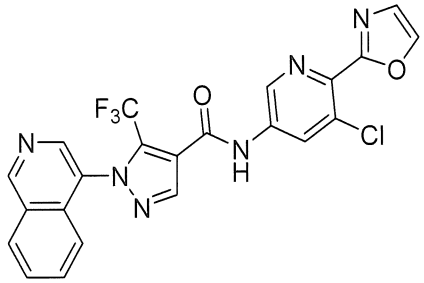


5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril, 5b (67,03 mg, 0,21 mmol), axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (66,95 mg, 0,315 mmol), và pyriđin (74,84 mg, 0,946 mmol) được hòa tan trong điclometan (3 mL), và $POCl_3$ (48,36 mg, 0,315 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. NH_4Cl chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp tách chiết hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu vàng. Dầu được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100:0 đến 40:60) để tạo hợp chất 59 (38 mg,

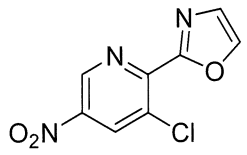
36,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,11 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,38 (br s, 2H), 8,29 - 8,04 (m, 4H), 8,01 - 7,69 (m, 2H), 7,27 (br d, J=5,5 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z M+1: 475,0.

Ví dụ 6

N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 50



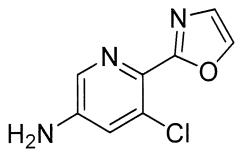
A. 2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)oxazol, 6a



, 6a

2,3-điclo-5-nitropyriđin (216 mg, 1,119 mmol) và 2-(tributylstannyl)oxazol (400,1 mg, 1,119 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL) và được thổi N_2. $Pd(PPh_3)_4$ (129 mg, 0,112 mmol) đã được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu đen thô. Dầu được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100/0 đến 70/30) để tạo hợp chất 2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)oxazol, 6a (150 mg, 59,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 - 7,55 (m, 1H) 7,93 - 7,99 (m, 1H) 8,66 - 8,72 (m, 1H) 9,40 - 9,47 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z M+1: 225,9.

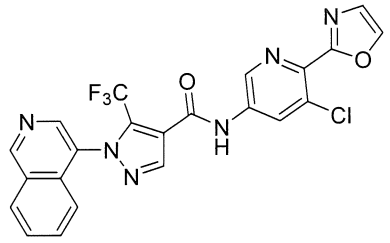
B. 5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 6b



, 6b

2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)oxazol, 6a (88 mg, 0,39 mmol), Fe(0) (217,8 mg, 3,90 mmol), và NH_4Cl (208,6 mg, 3,90 mmol) được thêm vào hỗn hợp THF (5 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo ra sản phẩm dưới dạng dầu thô màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 50/50 đến 0/100) để tạo 5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 6b (50 mg, 65,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

C. N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 50

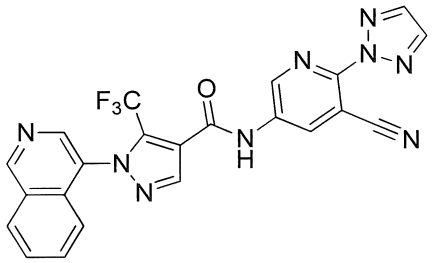


$POCl_3$ (78,4 mg, 0,511 mmol) được thêm vào hỗn hợp 5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 6b (50 mg, 0,256 mmol), axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (62,8 mg, 0,204 mmol), và pyriđin (101 mg, 1,278 mmol) trong điclometan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước (HCl 0,05%): MeCN từ 76% đến 46%) và được đông khô để tạo *N*-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 50 (28 mg, 22,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,50 (s, 1 H), 7,65 (d,

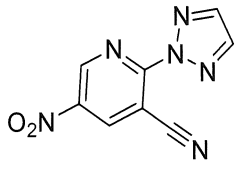
J=8,38 Hz, 1 H), 8,11 - 8,21 (m, 2 H), 8,27 (t, J=7,20 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,60 - 8,70 (m, 2 H), 8,97 (br s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H); LCMS (ESI) m/z M+1: 484,9.

Ví dụ 7

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 47



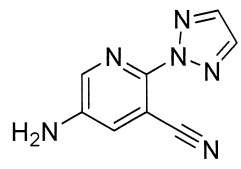
A. 5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7a



, 7a

Hỗn hợp gồm 2-clo-5-nitronicotinonitril (600 mg, 3,27 mmol), 1,2,3-triazol (270 mg, 3,92 mmol) và K_2CO_3 (1,35 g, 9,8 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được khuấy ở 30°C trong 2 giờ. Thu được chất rắn màu vàng bằng cách lọc, chất này được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được rửa bằng điclometan (10 mL). Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7a (0,4 g, 56,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 (s, 2 H), 9,43 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 9,59 (d, J=2,35 Hz, 1 H).

B. 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b

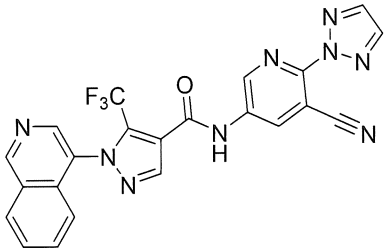


, 7b

Dung dịch 5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7a (353 mg

1,6 mmol), Fe (0), (456 mg, 8,2 mmol) và NH_4Cl (437 mg, 8,2 mmol) trong THF/MeOH/nước (4:2:1, 35 mL) được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Nước (20 mL) được thêm vào dầu màu vàng. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (30 x 3 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (200 mg, 65,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,46 (d, J=3,09 Hz, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 8,10 (d, J=3,09 Hz, 1 H).

C. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 47



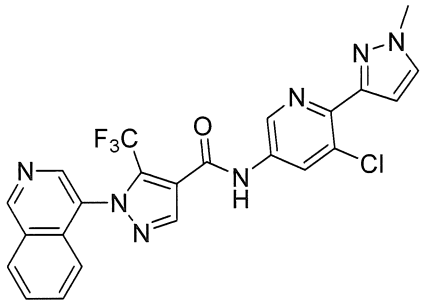
$POCl_3$ (82,36 mg, 0,537 mmol) được thêm vào hỗn hợp 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (50 mg, 0,269 mmol), axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (66 mg, 0,215 mmol), và pyriđin (106 mg, 1,343 mmol) trong điclometan (5 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (30 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký lỏng điều chế hiệu năng cao (nước (HCl 0,05%): MeCN từ 84:16 đến 66:44).

Các phần cất tinh khiết được thu thập, các dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 47 (29 mg, 22,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,51 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 1 H), 8,07 - 8,16 (m, 3 H), 8,47 - 8,51

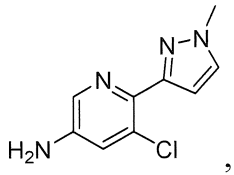
(m, 2 H), 8,85 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (br s, 1 H), 9,75 (s, 1 H); LCMS (ESI) m/z M+1: 476,0.

Ví dụ 8

N-(5-clo-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 52



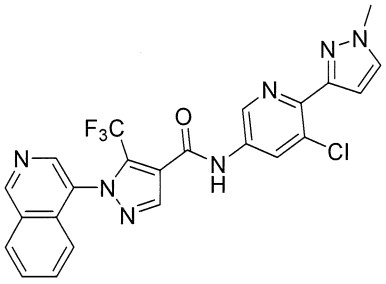
A. 5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-amin, 8a



, 8a

6-bromo-5-clopyriđin-3-amin (383,87 mg, 1,85 mmol), 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (350 mg, 1,682 mmol) và Na_2CO_3 (356,58 mg, 3,364 mmol) được thêm vào đioxan/nước (9:1, 6 mL) và được thổi N_2. $Pd(dppf)Cl_2$ (123,09 mg, 0,168 mmol) được thêm và phản ứng được khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo ra dầu thô màu đen. Dầu màu đen được tinh chế bằng sắc ký HPLC điều chế pha đảo. Các phần cất tinh khiết được thu thập, các dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp được đông khô đến khi khô để tạo 5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-amin, 8a (150 mg, 42,7%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 209,1.

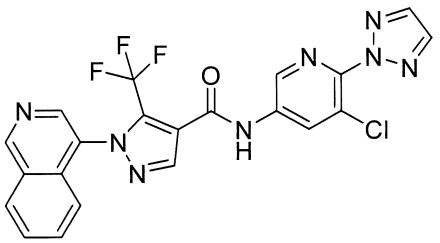
B. *N*-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 52



Dung dịch etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 4b (106,95 mg, 0,335 mmol), 5-clo-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-amin, 8a (70 mg, 0,335 mmol) và pyriđin (132,69 mg, 1,677 mmol) trong điclometan (5 mL) được thêm từng giọt $POCl_3$ (102,88 mg, 0,671 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa với nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (điclometan: MeOH = từ 100:0 đến 80:20) để tạo cặn lắng được tiếp tục tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Các phần cất tinh khiết được thu thập, các dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp được đông khô đến khi khô để tạo *N*-(5-clo-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 52 (45 mg, 26,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,03 (br s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,83 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z M+1: 497,9.

Ví dụ 9

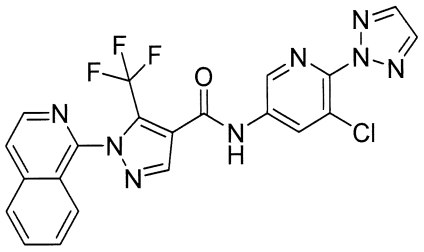
N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, Hợp chất 32



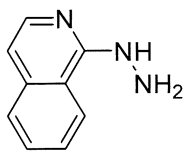
Lọ 20 mL được trang bị thanh khuấy được nạp etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 4b (67 mg, 0,2 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (39,9 mg, 0,204 mmol), và THF (0,67 mL, 0,3 M, 0,201 mmol). Dung dịch tạo thành được xử lý bằng 1,01 M KOtBu/THF (0,32 mL, 1,01 M, 0,323 mmol) trong một lần ở nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy trong 25 phút. Phản ứng sau đó được phân chia giữa NH_4Cl 5 M (1 mL) và etyl axetat (2 mL), và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo bọt màu be (78 mg). Bọt được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên cột Silicycle HP 12 g (10 - 100% EtOAc trong heptan trên 25 CV, sau đó là EtOAc đẳng dòng) để cung cấp hợp chất 32 dưới dạng bọt (27,4 mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,80 (d, *J*=2,53 Hz, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,49-8,59 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (dd, *J*=1,52, 7,07 Hz, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 7,71-7,83 (m, 2H); MS m/e 485,0 (M+H).

Ví dụ 10

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 57



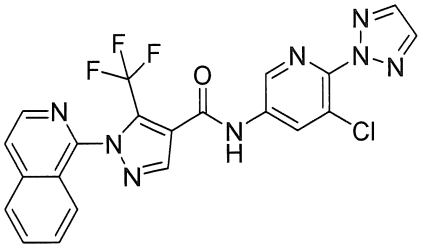
A. 1-hyđrazinylisoquinolin, 10a



, 10a

Lọ 2-5 ml dùng được trong lò vi sóng Biotage được trang bị thanh khuấy được nạp 1-cloisoquinolin (341,8 mg, 2,089 mmol) và hyđrazin (0,66 mL, 1,021 g/mL, 21,028 mmol) ở nhiệt độ phòng và lọ đã được hút chân không/xả với Argon (4x) và phản ứng được khuấy ở 150°C trong 20 phút. Để nguội dung dịch đồng nhất màu vàng đậm thu được đến nhiệt độ phòng, tại thời điểm này kết tủa hình thành. Kết tủa này được hấp thụ trong hỗn hợp nước/CH_3CN tỷ lệ 3:1 (2 mL) và chất rắn được thu bằng cách lọc. Bánh lọc màu vàng được rửa bằng nước (2 mL x 3) và sau đó được hòa tan trong DCM (6 mL). Hỗn hợp DCM được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để cung cấp hợp chất 10a dưới dạng chất rắn màu vàng (189 mg, 57%).

B. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 57

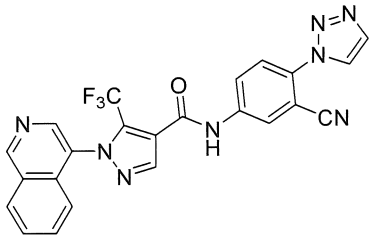


Lọ 4 ml có thanh khuấy được nạp 1-hyđrazinylisoquinolin, 10a (45,5 mg, 0,286 mmol), THF (0,41 mL, 0,7 M, 0,287 mmol) và etyl2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat 0,5 M, 1f/THF (0,57 mL, 0,5 M, 0,285 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, sau đó khuấy 90 phút ở 70°C. Phản ứng sau đó được cho canxi sunfat (183 mg, 1,34 mmol) và được khuấy ở 70°C trong 10 phút. Phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (56,6 mg, 0,288 mmol) và 1,01 M KOtBu/THF (0,42 mL, 1,01 M, 0,424 mmol) theo từng phần ở nhiệt độ phòng và phản ứng sậm màu thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng sậm màu sau đó được phân chia giữa NH_4Cl 5 M (1 mL) và etyl axetat (1 mL), và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (50 - 100% EtOAc trong heptan trên 10 CV) sau đó là (axeton/heptan theo tỷ lệ 1:1; đẳng dòng) để tạo hợp chất 57 (21,3 mg, 15%). ^1H

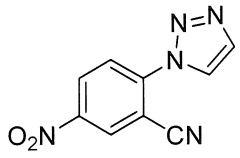
NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 8,50-8,53 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,91-8,02 (m, 4H), 7,83 (ddd, *J*=2,78, 5,56, 8,34 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H); MS m/e 485,1 (M+H).

Ví dụ 11

N-(3-xyano-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 62



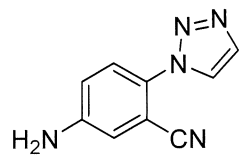
A. 5-nitro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril, 11a



, 11a

2-flo-5-nitrobenzonitril (500 mg, 3,01 mmol), triazol (228,7 mg, 3,31 mmol) và K_2CO_3 (832,0 mg, 6,02 mmol) được thêm vào THF (10 mL) và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cặn được rửa bằng etyl axetat (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô là dầu màu vàng. Chất rắn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100:0 đến 50:50) để tạo hợp chất 5-nitro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril, 11a (500 mg, 77,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8,74 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J=0,9 Hz, 1H).

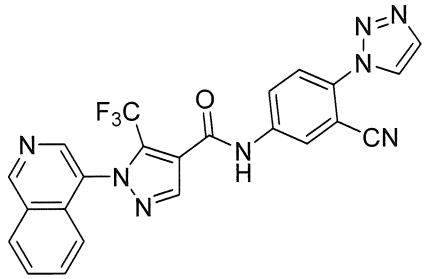
B. 5-amino-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril, 11b



, 11b

5-nitro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril, 11a (500 mg, 2,32 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL), sau đó được thêm Fe(0) (1297,7 mg, 23,24 mmol), NH_4Cl (1243,0 mg, 23,24 mmol) và nước (10 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Nước (30 mL) đã được thêm vào và lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo ra 5-amino-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril, 11b (460 mg, 104,4%, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 185,9.

C. *N*-(3-xyano-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 62

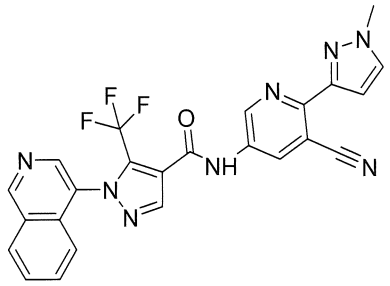


Axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (75,1 mg, 0,23 mmol), 5-amino-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril, 11b (66,4 mg, 0,35 mmol), và pyriđin (83,1 mg, 1,05 mmol) được hòa tan trong điclometan (3 mL), và $POCl_3$ (53,7 mg, 0,35 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. NH_4Cl chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN, sau đó: A (62%) và B (38%), cuối cùng: A: (32%) và B (68%)). Các phần cất tinh khiết được thu thập, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 62 (35 mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 185,9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,48 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77 (br d, J=4,0 Hz, 2H), 8,53 (br d, J=1,3 Hz, 1H), 8,43 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 8,31 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,35 (br d,

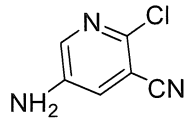
J=8,5 Hz, 1H).

Ví dụ 12

N-(5-xyano-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 78



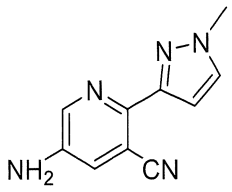
A. 5-amino-2-clonicotinonitril, 12a



, 12a

2-clo-5-nitronicotinonitril (500 mg, 2,72 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL), sau đó được thêm Fe(0) (1521,2 mg, 27,24 mmol), NH_4Cl (1457,1 mg, 27,24 mmol) và nước (10 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Nước (50 mL) đã được thêm vào và lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo chất rắn thô màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20) để tạo 5-amino-2-clonicotinonitril, 12a (270 mg, 64,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,73 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,96 (br s, 2H).

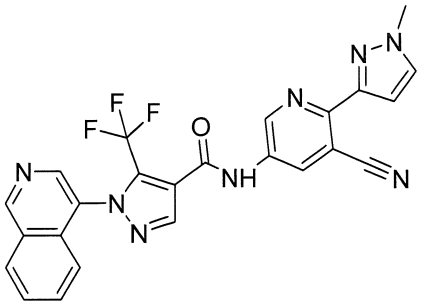
B. 5-amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)nicotinonitril, 12b



, 12b

5-amino-2-clonicotinonitril, 12a (100 mg, 0,65 mmol), 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (135,5 mg, 0,65 mmol) và Na_2CO_3 (138,0 mg, 1,30 mmol) được thêm vào hỗn hợp đioxan/nước (9:1, 6 mL) và phản ứng được thổi N_2. $Pd(dppf)Cl_2$ (47,6, 0.065 mmol) được thêm và phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô để tạo ra dầu thô màu đen. Dầu thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (điclometan/MeOH từ 100/0 đến 90/10) để tạo 5-amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)nicotinonitril, 12b (100 mg, 51,3%) dưới dạng chất rắn màu đen. LCMS (ESI) m/z M+1: 200,1.

C. *N*-(5-xyano-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 78

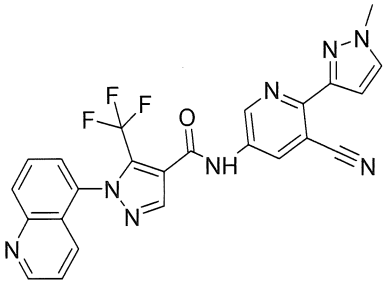


Axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (70 mg, 0,22 mmol), 5-amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)nicotinonitril, 12b (97,8 mg, 0,33 mmol), và pyriđin (74,5 mg, 0,98 mmol) được hòa tan trong điclometan (3 mL), và $POCl_3$ (50,0 mg, 0,32 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (75%/25% đến 48%/52%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 78 (50 mg, 46%) dưới dạng chất rắn

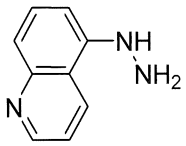
màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 489,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,33 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (br s, 2H), 8,39 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,29 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Ví dụ 13

N-(5-xyano-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 89



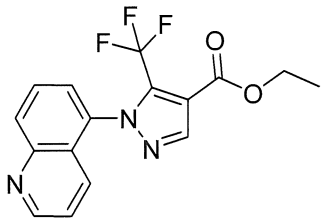
A. 5-hyđrazinylquinolin, 13a



, 13a

Dung dịch đang được khuấy isoquinolin-4-amin (3,5 g, 24,28 mmol) trong HCl (35 mL, 5 N) ở 0°C được thêm dung dịch natri nitrit ($NaNO_2$, 2,51 g, 36,42 mmol) trong nước ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và dung dịch thiếc (II) clorua khử nước ($SnCl_2.2\ H_2O$, 13,695 g, 60,69 mmol) được hòa tan trong axit clohyđric đậm đặc (6,5 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh để đạt độ pH bằng 12-14 bằng dung dịch natri hyđroxit chứa nước 20%. Hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (300 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100: 0 đến etyl axetat/metanol = 90:10) để tạo hợp chất 13a (1,5 g, 39%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

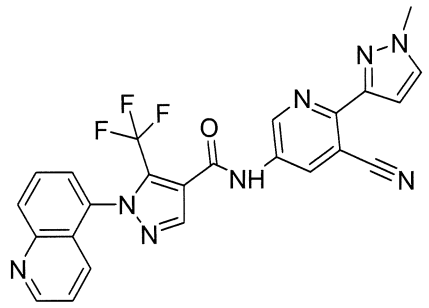
B. Etyl 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat, 13b



, 13b

Dung dịch 5-hyđrazinylquinolin, 13a (1,5 g, 9,42 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (2,716 g, 11,31 mmol) trong EtOH (40 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo thành được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat, 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất thô 13b (2,56 g, 80,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 336,4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,34 - 1,47 (m, 3 H), 4,36 - 4,48 (m, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 2 H), 7,77 - 7,86 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,29 - 8,38 (m, 1 H), 8,96 - 9,06 (m, 1 H).

C. *N*-(5-xyano-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 89

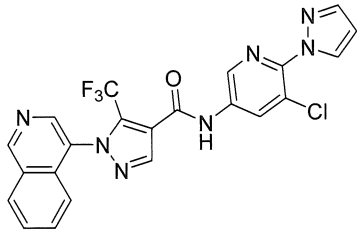


Axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic, 3b (102,2 mg, 0,33 mmol), 5-amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)nicotinonitril, 12b (150 mg, 0,50 mmol), và pyriđin (118,47 mg, 1,50 mmol) được hòa tan trong điclometan (3 mL), và $POCl_3$ (76,496 mg, 0,499 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo

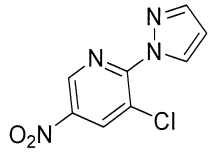
dầu thô màu vàng. Dầu được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (75%/25% đến 45%/55%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 89 (85 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 489,1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 9,14 (dd, J=2,4, 11,9 Hz, 2H), 8,74 - 8,61 (m, 2H), 8,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,86 - 7,73 (m, 3H), 6,84 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Ví dụ 14

N-(5-clo-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 46



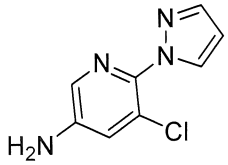
A. 3-clo-5-nitro-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin, 14a



, 14a

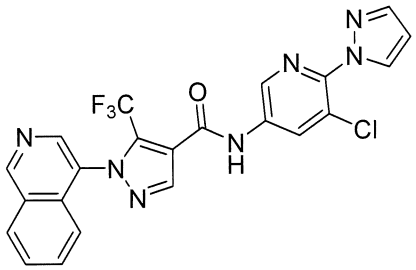
2,3-điclo-5-nitropyriđin (1g, 5,18 mmol), pyrazol (529 mg, 7,77 mmol) và Cs_2CO_3 (5,06 g, 15,50 mmol) được thêm vào DMF (15 mL) và được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu màu vàng được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=10:1) để tạo hợp chất 14a (511 mg, 43,907%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 224.8; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,57 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,37 - 8,46 (m, 1 H), 8,42 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,21 Hz,1 H), 9,21 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

B. 5-clo-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-amin, 14b



3-clo-5-nitro-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin, 14a (500 mg, 2,26 mmol) được thêm vào hỗn hợp Fe (0) (621,6 mg, 11,13 mmol), NH_4Cl (595,4 mg, 11,13 mmol) trong MeOH (10 mL), nước (5 mL), và THF (20 mL). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=0:1) để tạo hợp chất 14b (300 mg, 69,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,44 (s, 1 H), 7,15 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,85 - 7,91 (m, 2 H).

C. *N*-(5-clo-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 46

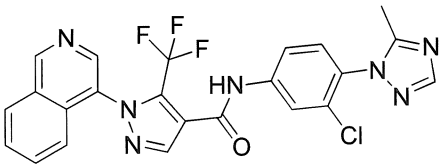


$POCl_3$ (78,8 mg, 0,514 mmol) được thêm vào hỗn hợp 5-clo-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-amin, 14b (50 mg, 0,26 mmol), axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (63,1 mg, 0,21 mmol), và pyriđin (101,6 mg, 1,3 mmol) trong điclometan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (57%/43% đến 27%/73%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 46 (55 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ESI)

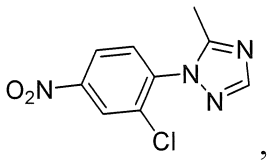
m/z M+1: 483,9; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 6,57 (t, J=2,09 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,78 - 7,95 (m, 3 H), 8,16 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,61 - 8,66 (m, 2 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ví dụ 15

N-(3-clo-4-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 51



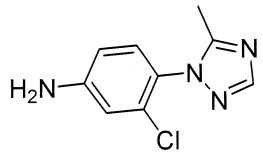
A. 1-(2-clo-4-nitrophenyl)-5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol, 15a



, 15a

2-clo-1-flo-4-nitrobenzen (1,6 g, 9,11 mmol), 5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol (1,14 g, 13,7 mmol) và Cs_2CO_3 (8,9 g, 27,3 mmol) được thêm vào DMF (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 7:3 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=3:7) để tạo hợp chất 15a (1,5 g, 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,38 - 2,56 (m, 1 H), 2,39 - 2,44 (m, 1 H), 2,51 (s, 2 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,90 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,23 - 8,33 (m, 1 H), 8,43 - 8,50 (m, 1 H), 8,69 (s, 1 H).

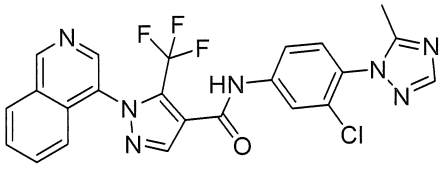
B. 3-clo-4-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)anilin, 15b



, 15b

1-(2-clo-4-nitrophenyl)-5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol, 15a (1500 mg, 2,26 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm Fe (0) (877 mg, 15,71 mmol), NH_4Cl (840 mg, 15,71 mmol) trong MeOH (10 mL), nước (5 mL), và THF (20 mL). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:1 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=0:1) để tạo hợp chất 15b (1200 mg, 91,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,90 (s, 3 H), 6,52 - 6,61 (m, 1 H), 6,69 - 6,77 (m, 1 H), 7,06 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,87 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

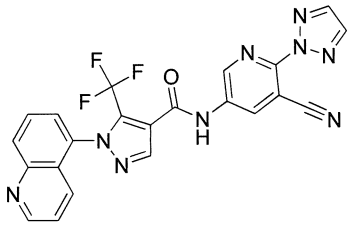
C. *N*-(3-clo-4-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 51



$POCl_3$ (110,23 mg, 0,719 mmol) được thêm vào hỗn hợp 3-clo-4-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)anilin, 15b (150 mg, 0,36 mmol), axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (88,3 mg, 0,29 mmol), và pyriđin (142,2 mg, 1,8 mmol) trong điclometan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (62%/38% đến 32%/68%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 51 (31 mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ESI) m/z M+1: 497,9; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 7,48 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=8,60, 2,20 Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1H), 8,00 - 8,06 (m, 1 H), 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,39 - 8,48 (m, 2 H), 8,67 (br s, 1 H), 8,82 (br s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 9,53 - 9,91 (m, 1 H), 9,72 (br s, 1 H).

Ví dụ 16

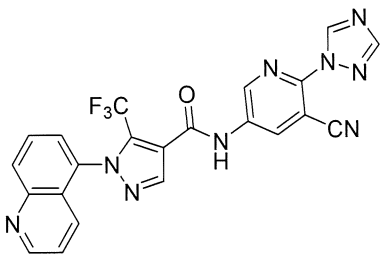
N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 83



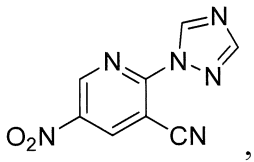
$POCl_3$ (49,4 mg, 0,32 mmol) được thêm vào hỗn hợp 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (30 mg, 0,161 mmol), axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 3b (49,5 mg,0,16 mmol), và pyriđin (63,7 mg, 0,81 mmol) trong điclometan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL). Các lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (67%/33% đến 37%/63%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 83 (33 mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 475,9. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,07 - 8,21 (m, 4 H), 8,32 (t, J=8,03 Hz, 1 H), 8,48 - 8,57 (m, 3 H), 8,94 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,10 - 9,18 (m, 1 H), 9,35 (d, J=4,02 Hz, 1 H).

Ví dụ 17

N-(5-xyano-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 86



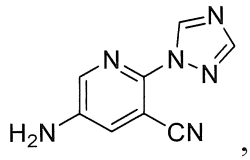
A. 5-nitro-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)nicotinonitril, 17a



, 17a

K_2CO_3 (564,7 mg, 4,09 mmol) được thêm vào dung dịch 2-clo-5-nitronicotinonitril (250 mg, 1,36 mmol) 1,2,4-triazol (141,1 mg, 2,04 mmol) trong MeCN (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 10:1 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=1:2) để tạo hợp chất 17a (200 mg, 67,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 9,02 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,51 Hz, 1 H).

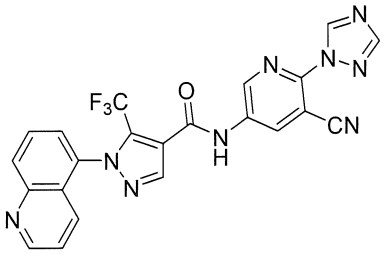
B. 5-amino-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)nicotinonitril, 17b



, 17b

5-nitro-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)nicotinonitril, 17a (100 mg, 0,46 mmol) được thêm vào dung dịch Fe(0) (206,7 mg, 3,7 mmol), NH_4Cl (198,0 mg, 3,70 mmol) trong THF (4 mL), và nước (1 mL). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 50/50 đến 0/100) để tạo hợp chất 17b (55 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,08 - 4,17 (m, 2 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,39 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H).

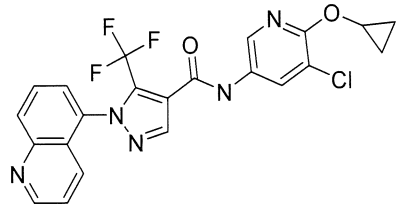
C. *N*-(5-xyano-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 86



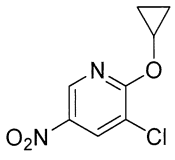
$POCl_3$ (82,4 mg, 0,54 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm 5-amino-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)nicotinonitril, 17b (50 mg, 0,269 mmol), axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 3b (82,5 mg, 0,27 mmol), và pyriđin (106,2 mg, 1,34 mmol) trong điclometan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (65%/35% đến 35%/65%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 86 (84 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 475,9; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,16 - 8,24 (m, 2 H), 8,31 - 8,39 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,55 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,35 - 9,43 (m, 2 H).

Ví dụ 18

N-(5-clo-6-xyclopropoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 79

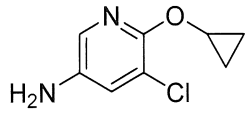


A. 3-clo-2-xyclopropoxy-5-nitropyriđin, 18a


, 18a

Xyclopropanol (4,304 g, 74,10 mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp NaH (4,042 g, 101,0 mmol) trong THF (30 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. 2,3-điclo-5-nitropyriđin trong THF (20 mL) được thêm vào hỗn hợp ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (50 mL). Hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100/0 đến 90/10) để tạo 3-clo-2-xyclopropoxy-5-nitropyriđin, 18a (9 g, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

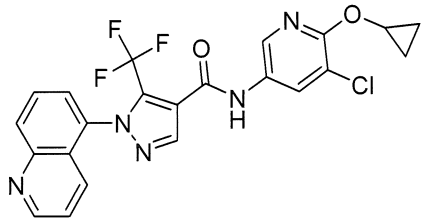
B. 5-clo-6-xyclopropoxypyriđin-3-amin, 18b


, 18b

3-clo-2-xyclopropoxy-5-nitropyriđin, 18a (18 g, 76,79 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp MeOH/THF/nước (2:4:1, 100 mL). Fe(0) (21,47 g, 384 mmol) và NH_4Cl (20,54 g, 384 mmol) được thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Etyl axetat (200 mL) được thêm vào hỗn hợp. Lọc để lấy ra kết tủa. Kết tủa được rửa với etyl axetat (100 mL), và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch $NaHCO_3$ 10% (100 mL) được thêm vào hỗn hợp và được tách chiết với etyl axetat (100 mL x 2). Phần hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 10:1 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=1:2) để tạo hợp chất 18b (12 g, 78,3%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 (d, J=4,52 Hz, 4 H), 3,43 (br, s, 2 H), 4,22 (quin, J=4,58 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=2,51 Hz, 1 H).

C. *N*-(5-clo-6-xyclopropoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-

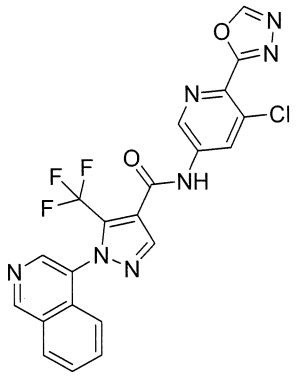
pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 79



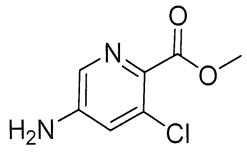
HATU (111,6 mg, 0,294 mmol) được thêm vào hỗn hợp 5-clo-6-xyclopropoxypyriđin-3-amin, 18b (58,7 mg, 0,29 mmol), axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 3b (75,1 mg, 0,245 mmol) và DIEA (94,85 mg, 0,73 mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (10 mL) được thêm vào hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat (100 mL x 2). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo chất rắn thô màu vàng. Chất rắn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 10:1 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=0:1) để tạo hợp chất 79 (90 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 473,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (br s, 2 H), 0,77 - 0,83 (m, 2 H), 4,33 (dt, J=6,21, 3,04 Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H), 7,95 - 8,00 (m, 1 H), 8,29 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 9,06 (dd, J=4,39, 1,38 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Ví dụ 19

N-(5-clo-6-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 69



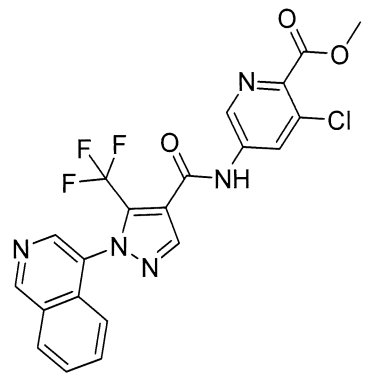
A. Metyl 5-amino-3-clopicolinat, 19a



, 19a

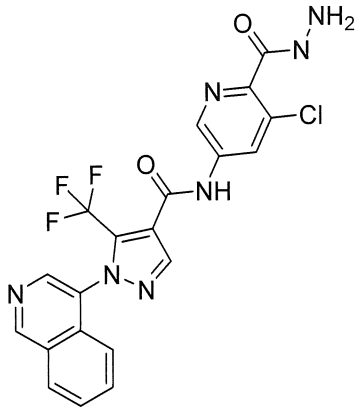
Dung dịch đang khuấy 5-amino-2-bromo-3-clopyriđin (800 mg, 3,856 mmol), dppf (213,8 mg, 0,386 mmol) và NEt_3 (1,17 g, 11,6 mmol) trong MeOH (4 mL) và toluen (20 mL) được carbonyl hóa ở 70°C (35 psi) với $Pd(dppf)Cl_2,CH_2Cl_2$ (314,9 mg, 0,386 mmol) dưới dạng chất xúc tác trong 16 giờ. Sau khi hấp thụ CO (1 đương lượng), chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30) để tạo metyl 5-amino-3-clopicolinat, 19a (400 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,95 (s, 3 H), 4,20 (br s, 2 H), 7,02 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=2,43 Hz, 1 H).

B. Metyl 3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat, 19b



Dung dịch gồm metyl 5-amino-3-clopicolinat, 19a (270 mg, 1,45 mmol), axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (387,9 mg, 1,206 mmol) và pyriđin (388 µL, 4,82 mmol) trong điclometan (3 mL) được thêm $POCl_3$ (221 µL, 2,41 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp tách chiết hữu cơ được rửa với nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 10:1 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=0:1) để tạo metyl 3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamiđo) picolinat, 19b (190 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 475,9.

C. *N*-(5-clo-6-(hyđrazincarbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, 19c

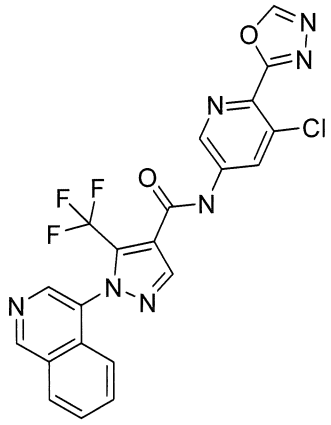


, 19c

Dung dịch metyl 3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat, 19b (170 mg, 0,36 mmol) trong EtOH (5 mL) được thêm $NH_2NH_2.H_2O$ 85% (2 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 4 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo chất rắn màu đỏ. Chất rắn màu đỏ được rửa bằng hỗn hợp ete dầu mỏ (5 mL) và etyl axetat (1 mL) để tạo hợp chất 19c (160 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS (ESI) m/z M+1: 476,0.

D. *N*-(5-clo-6-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-

(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 69



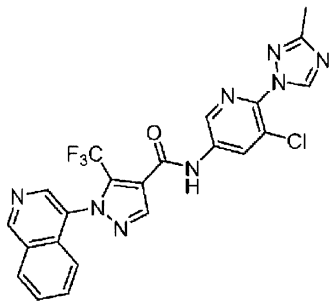
Dung dịch gồm *N*-(5-clo-6-(hyđrazincarbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, 19c (160 mg, 0,296 mmol) và trietyl orthoformat (131,6 mg, 0,888 mmol) trong toluen (3 mL) được thêm HOAc (5,3 mg, 0,09 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc để tạo dầu thô màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 10:1 đến etyl axetat/metanol = 5:1) để tạo hợp chất 69 (26,8 mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 485,9; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,34 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 2 H), 8,16 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H) 8,60 (s, 2 H), 8,75 (d, J=3,97 Hz, 2 H), 9,45 (s, 1 H).

Ví dụ 20

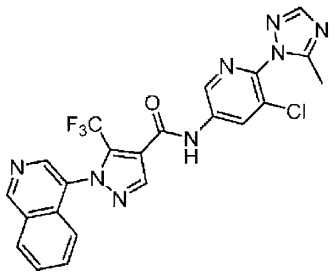
N-(5-clo-6-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 53

và

N-(5-clo-6-(5-metyl-1*H* -1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H* -pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 54

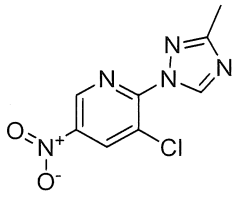


hợp chất 53

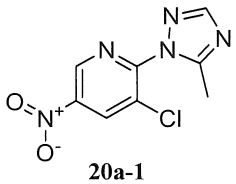


hợp chất 54

A. 3-clo-2-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitropyriđin (20a) và 3-clo-2-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitropyriđin (20a-1)



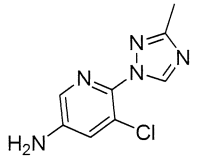
20a



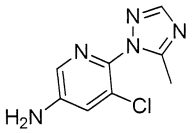
20a-1

2,3-điclo-5-nitropyriđin (2 g, 10,36 mmol), 3-metyl-1H-1,2,4-triazol (1,722 g, 20,73 mmol) và Cs_2CO_3 (6,798 g, 20,73 mmol) đã được thêm vào DMF (30 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng nước (200 mL). Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100:0 đến 50:50) để tạo hỗn hợp gồm các hợp chất 20a và 20a-1 (780 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

B. 5-clo-6-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-amin (20b) và 5-clo-6-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-amin (20b-1)



20b



20b-1

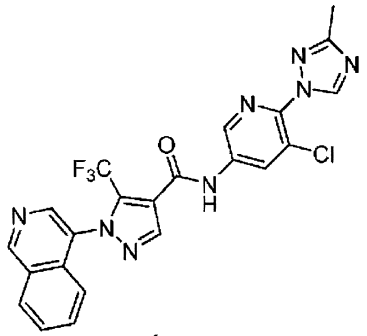
Hỗn hợp gồm 3-clo-2-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitropyriđin, 20a và 3-clo-2-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitropyriđin, 20a-1 (780 mg, 1,63 mmol)

được hoà tan trong MeOH (20 mL), và Zn (0) (1,058 g, 16,28 mmol) và NH_4Cl chứa nước (20 mL) được thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Nước (50 mL) được thêm vào và lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo hỗn hợp thô gồm các hợp chất 20b và 20b-1 (400 mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 2,85 (d, J=0,66 Hz, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 7,21 - 7,23 (m, 1 H), 7,82 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J=4,85, 2,43 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,61 - 8,65 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

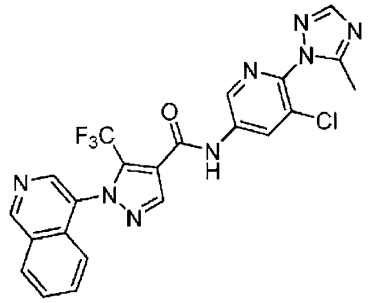
C. *N*-(5-clo-6-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)- 5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 53

và

N-(5-clo-6-(5-metyl-1*H* -1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H* -pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 54



hợp chất 53



hợp chất 54

Hỗn hợp gồm các hợp chất 5-clo-6-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-amin, 20b và 5-clo-6-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-amin, 20b-1 (100 mg, 0,31 mmol), axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 4c (263,0 mg, 0,63 mmol), và pyriđin (62,0 mg, 0,78 mmol) được hòa tan trong điclometan (10 mL), và $POCl_3$ (96,2 mg, 0,63 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. NH_4Cl chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ

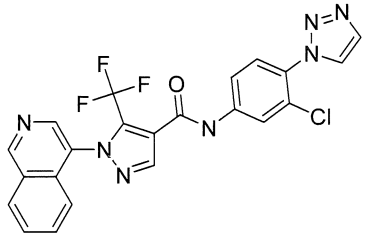
được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%)- CAN, B: MeCN, A/B: (48%/52%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hỗn hợp gồm các hợp chất 53 và 54 (90 mg). Hỗn hợp được phân tách bằng sắc ký lưu chất siêu tới hạn (NH_3H_2O 0,1%: MeOH. Pha động: A: CO_2 B: NH_3H_2O 0,1%: MEOH; A/B 75/25).

Hợp chất 53: *N*-(5-clo-6-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, (37,8 mg, 24,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 498,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 - 2,40 (m, 3 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H), 8,33 - 8,41 (m, 1 H), 8,66 - 8,72 (m, 1 H), 8,74 - 8,82 (m, 2 H), 8,86 - 8,98 (m, 2 H), 9,60 (s, 1 H).

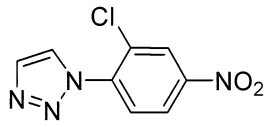
Hợp chất 54: *N*-(5-clo-6-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (18,4 mg, 11,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 499,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 - 2,37 (m, 3 H), 7,23 - 7,32 (m, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 8,06 - 8,12 (m, 1 H), 8,33 - 8,41 (m, 1 H), 8,59 - 8,64 (m, 1 H), 8,65 - 8,70 (m, 1 H), 8,75 - 8,81 (m, 1 H), 8,85 - 8,90 (m, 1 H), 9,58 - 9,64 (m, 1 H).

Ví dụ 21

N-(3-clo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 18

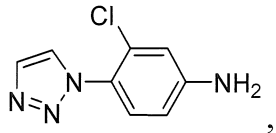


A. 1-(2-clo-4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol, 21a


, 21a

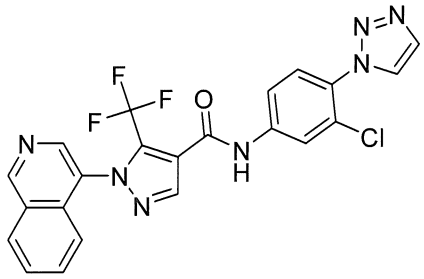
Dung dịch chứa 3-clo-4-flonitrobenzen (1,2 g, 6,836 mmol) và 2*H*-1,2,3-triazol (0,567 g, 8,203 mmol) trong DMA khan (5 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,89 g, 13,672 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C qua đêm. Phản ứng được cô đặc để tạo sản phẩm thô dạng dầu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100/0 đến 20/80) để tạo 1-(2-clo-4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol, 21a (400 mg, 26,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 - 8,00 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,35 (dd, J=8,71, 2,32 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,43 Hz, 1 H)

B. 3-clo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)anilin, 21b


, 21b

Dung dịch 1-(2-clo-4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol, 21a (400 mg, 1,781 mmol) trong MeOH/THF/nước (5 mL/10 mL/5 mL) được bổ sung Fe(0) (497 mg, 8,905 mmol) và amoni clorua (476 mg, 8,905 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Phản ứng được lọc và dung môi hữu cơ được cô đặc. Nước (10 mL) được bổ sung và hỗn hợp được tách chiết với etyl axetat (15 mL x 3). Lớp hữu cơ tách được làm khô trên Na_4SO4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo chất rắn thô. Chất rắn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100) để tạo 3-clo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)anilin, 21b (300 mg, 86,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,03 (br. s., 2 H), 6,66 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=14,09 Hz, 2 H)

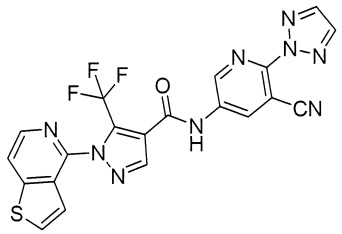
C. *N*-(3-clo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 18



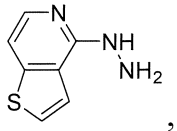
Dung dịch gồm axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (50 mg, 0,16 mmol), 3-clo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)anilin, 21b (37 mg, 0,19 mmol) và pyriđin (63 mg, 0,8 mmol) trong điclometan (2 mL) được thêm $POCl_3$ (49,4 mg, 0,32 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Nước (5 mL) được thêm và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng điclometan (5 mL x 3). Hỗn hợp các lớp tách chiết hữu cơ được rửa với nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (A: nước (amoni hyđroxit 0,05% thể tích/thể tích), B: MeCN; sau đó: A/B (60%/40% đến 70%/30%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 18 (30 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 483,9; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,75 - 7,85 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,12 - 8,20 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H).

Ví dụ 22

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-*c*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 90



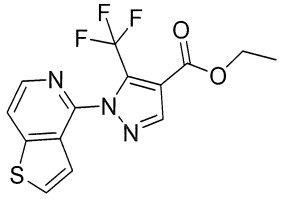
A. 4-hyđrazinylthieno[3,2-c]pyriđin, 22a



, 22a

Hỗn hợp 4-clothieno[3,2-*c*]pyriđin (150 mg, 0,88 mmol) trong hyđrazin hyđrat (4 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL x 2). Phần hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô (120 mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

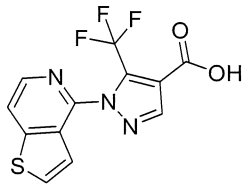
B. Etyl 1-(thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat, 22b



, 22b

Dung dịch gồm 4-hyđrazinylthieno[3,2-c]pyriđin, 22a (120 mg, 7,26 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (227 mg, 0,944 mmol) trong EtOH (50 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo thành được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 22b (120 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 341,9.

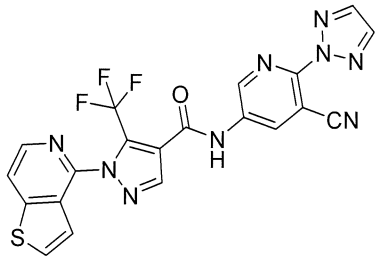
C. Axit 1-(thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 22c



, 22c

Dung dịch gồm etyl 1-(thieno[3,2-*c*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 22b (120 mg, 0,352 mmol) trong axit clohyđric đậm đặc (3 mL) được khuấy ở 130°C trong 3 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô (110 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) m/z M+1: 313,8.

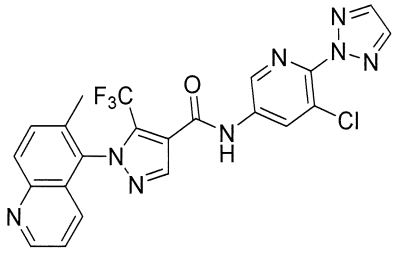
D. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-*c*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 90



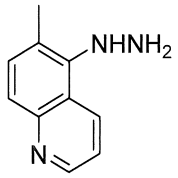
Dung dịch axit 1-(thieno[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 22c (90 mg, 0,29 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (45,6 mg, 0,23 mmol) và pyriđin (115,9 µL, 1,44 mmol) trong điclometan (5 mL), được thêm $POCl_3$ (52,6 µL, 0,575 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp tách chiết hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 10:1 đến ete dầu hỏa/ etyl axetat=0:1) để tạo hợp chất 90 (71,2 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 481,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,45 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,39 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,46 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,88 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,11 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,46 (s, 1 H).

Ví dụ 23

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 27



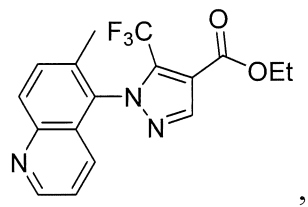
A. 5-hyđrazinyl-6-metylquinolin, 23a



, 23a

Dung dịch 6-metylquinolin-5-amin (800 mg, 5,06 mmol) trong axit clohyđric đậm đặc (5 mL) được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Dung dịch natri nitrit (419 mg, 6,07 mmol) và nước (0,5 mL) được thêm từ từ, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Axit *L*-ascorbic (935 mg, 5,31 mmol) sau đó được thêm vào hỗn hợp phản ứng trong hơn 10 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ trước khi gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. Nước (4 mL) được thêm vào. Huyền phù được làm lạnh đến 0°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được bazơ hóa đến khi đạt pH 10 với NaOH 4M chứa nước, được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 100:0 đến 30:70) để tạo hợp chất 23a (150 mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,93 - 8,89 (m, 1H), 8,75 - 8,72 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 4,87 - 4,60 (m, 1H), 2,52 - 2,50 (m, 2 H), 2,42 (s, 3H).

B. Etyl 1-(6-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 23b

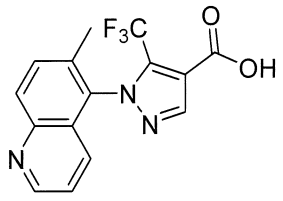


, 23b

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (130 mg, 0,541 mmol), 5-hyđrazinyl-6-metylquinolin, 23a (113 mg, 0,541 mmol) và etanol (5 mL) được hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ trước khi làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 100:0 đến 50:50) để tạo hợp chất 23b

(130 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,91 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 4,41 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

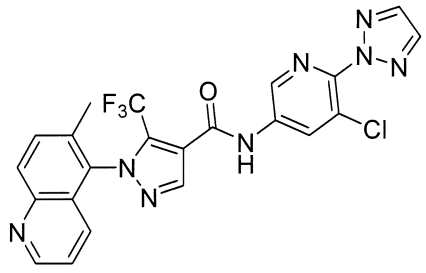
C. Axit 1-(6-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 23c



, 23c

Dung dịch bao gồm etyl 1-(6-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 23b (100 mg, 0,286 mmol), NaOH (34,4 mg, 0,859 mmol) và nước:EtOH (3 mL, 1:2) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được trung hòa đến khi đạt pH 7 với HCl 4N chứa nước, và chất rắn, là hợp chất 23, được thu thập bằng cách lọc (90 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): R_T = 0,65 phút, khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,254, m/z tìm được 322,0 $[M+H]^+$.

D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 27

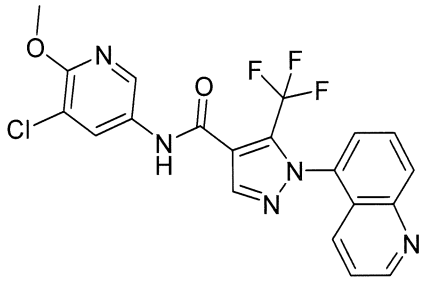


$POCl_3$ (45,8 mg, 0,299 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch bao gồm axit 1-(6-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 23c (80,0 mg, 0,249 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (97,4 mg, 0,498 mmol) và pyriđin (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được đổ vào dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (10 mL), được tách chiết bằng etyl axetat

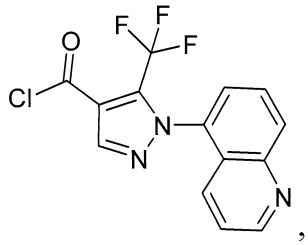
(10 mL x 3), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế sử dụng Boston Green ODS 150 x 30 mm x 5 m (27% đến 57% (thể tích/thể tích) ACN và nước có HCl 0,05%) để thu được hợp chất 27. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 27 (23,5 mg, 18%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848, m/z tìm được 499,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,50 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 1,2, 4,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,79 - 8,73 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 24

N-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 7



A. 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonyl clorua, 24a

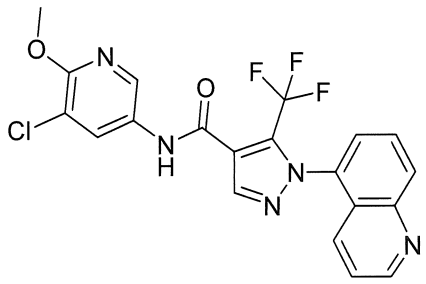


, 24a

Oxalyl điclorua (0,0830 mL, 0,976 mmol) được thêm vào dung dịch bao gồm axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 3b (200 mg, 0,651 mmol), điclometan (15 mL), và DMF (lượng xúc tác). Dung dịch tạo thành

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch tạo thành được cô đặc đến khi khô để tạo hợp chất 24a (200 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

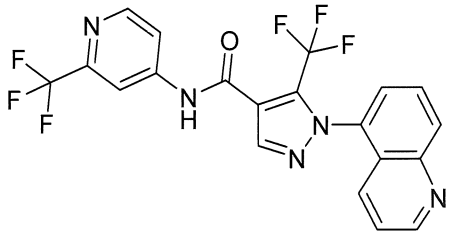
B. *N*-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 7



Dung dịch gồm 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonyl clorua, 24a (200 mg, 0,614 mmol), 5-clo-6-metoxypyriđin-3-amin (117 mg, 0,737 mmol), và pyriđin (10 mL) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ trước khi làm mát ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô trong áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo (38% đến 68% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước với NH_3 0,05%), để tạo hợp chất 7 (74,80 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClF_3N_5O_2$ 447,07, m/z tìm được 448,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,03 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,28 - 8,10 (m, 3H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Ví dụ 25

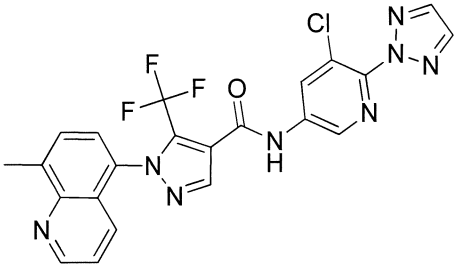
1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 6



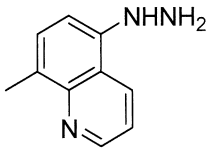
Dung dịch bao gồm 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonyl clorua, 24a (200 mg, 0,614 mmol), 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (119 mg, 0,737 mmol), và pyriđin (10 mL) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc đến khi khô trong áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo (43% đến 63% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước với NH_3 0,05%) để tạo hợp chất 6 (107,30 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}F_6N_5O$ 451,09, m/z tìm được 452,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,04 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 26

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 28



A. 5-hyđrazinyl-8-metylquinolin, 26a

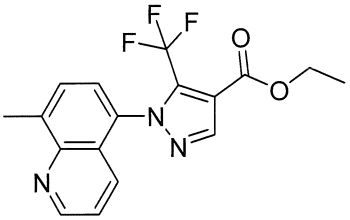


, 26a

Dung dịch natri nitrit (65,4 mg, 0,948 mmol) và nước (0,5 ml) được thêm từng

giọt vào dung dịch gồm 8-metylquinolin-5-amin (100 mg, 0,632 mmol) và axit clohyđric đậm đặc (4 mL) ở nhiệt độ trong khoảng từ -10°C đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ -10°C đến 0°C trong 1,5 giờ. Dung dịch bao gồm $SnCl_2$ (285 mg, 1,26 mmol) và axit clohyđric đậm đặc (0,5 mL) được thêm vào từng giọt ở nhiệt độ từ -10°C đến 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng MeOH (2 mL x 2) để tạo ra hợp chất 26a (90 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_3$, 173,214; m/z tìm được, 174,2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,72 (br. s., 2H), 9,82 - 9,31 (m, 1H), 9,14 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

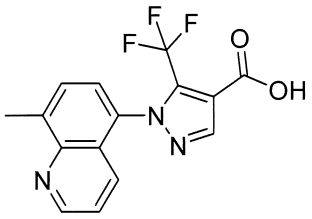
B. Etyl 1-(8-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 26b



, 26b

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (87,8 mg, 0,366 mmol), 5-hyđrazinyl-8-metylquinolin, 26a (90,0 mg, 0,366 mmol), và etanol (3 mL) được hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 26b (90 mg, 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,06 - 8,98 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 3H), 4,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

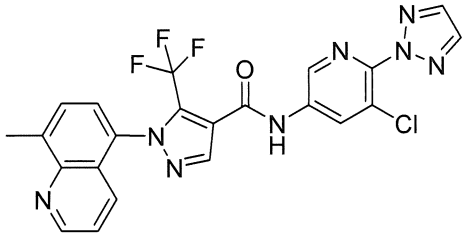
C. Axit 1-(8-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 26c



, 26c

Dung dịch etyl 1-(8-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 26b (70 mg, 0,20 mmol), NaOH (24,0 mg, 0,601 mmol) và nước: EtOH (3 mL, 1:2) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa đến khi đạt pH 7 với HCl 4M chứa nước, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô 26c (110 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,254, m/z tìm được 322,0 $[M+H]^+$.

D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 28

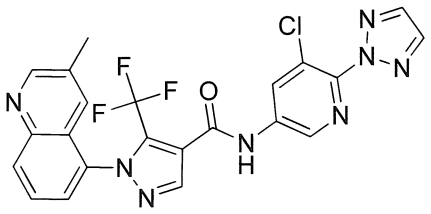


$POCl_3$ (52,7 mg, 0,344 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch etyl 1-(8-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 26c (100 mg, 0,286 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (112 mg, 0,573 mmol) và pyriđin (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được đổ vào dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (10 mL), được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (48% đến 78% (thể tích/thể tích) ACN và nước có HCl 0,05%) để thu được hợp chất tinh khiết 28. Hợp chất này được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 28 (39,20 mg, 27%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$

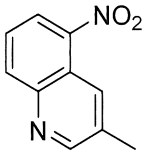
498,848, m/z tìm được 498,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,08 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H).

Ví dụ 27

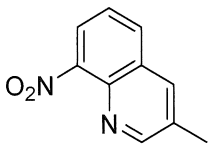
N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 65



A. 3-metyl-5-nitroquinolin (27a) và 3-metyl-8-nitroquinolin (27a-1)



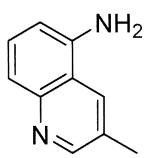
27a



27a-1

HNO_3 (4,72 mL, 105 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp gồm 3-metylquinolin (5,0 g, 35 mmol) và H_2SO_4 (5 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được trung hòa đến pH 7 với NaOH 1M chứa nước, được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3) và các phần chiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat = 100: 0 đến 50:50) để tạo hỗn hợp gồm các hợp chất 27a và 27a-1 (4 g, 30%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8N_2O_2$ 188,18, m/z tìm được 189,0 $[M+H]^+$.

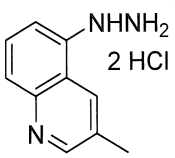
B. 3-metylquinolin-5-amin, 27b



, 27b

Hỗn hợp gồm 3-metyl-5-nitroquinolin (27a) và 3-metyl-8-nitroquinolin (27a-1) (3,50 g, 9,30 mmol), MeOH (30 mL) và Pd/C khô (350 mg, 5%) được thêm vào chai hyđro hóa 500 mL. Hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường H_2 (30 psi) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm lọc được rửa bằng MeOH (100 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô 27b, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:metanol = 100:0 đến 95:5) để tạo hợp chất 27b (300 mg, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

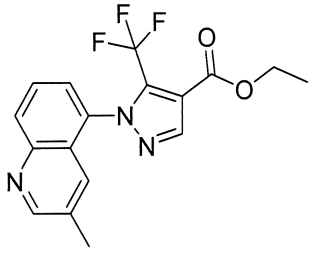
C. 5-hyđrazinyl-3-metylquinolin, 27c



, 27c

Dung dịch natri nitrit (131 mg, 1,90 mmol) và nước (1 ml) được thêm từng giọt vào dung dịch gồm 3-metylquinolin-5-amin, 27b (200 mg, 1,26 mmol) và axit clohyđric đậm đặc (1 mL) ở nhiệt độ trong khoảng từ -10°C đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ -10°C đến 0°C trong 1,5 giờ. Dung dịch bao gồm $SnCl_2$ (571 mg, 2,53 mmol) và axit clohyđric đậm đặc (1 mL) được thêm vào từng giọt ở nhiệt độ từ -10°C đến 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Huyền phù được lọc để tạo hợp chất 27c (200 mg, thô), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_3$, 173,214; m/z tìm được, 174,0 [M+H]+.

D. Etyl 1-(3-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 27d

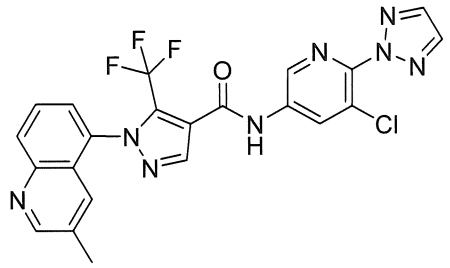


, 27d

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f

(195 mg, 0,813 mmol), 5-hyđrazinyl-3-metylquinolin, 27c (200 mg, 0,813 mmol), trietylamin (164 mg, 1,63 mmol), và etanol (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 100:0 đến 60:40) để tạo hợp chất 27d (100 mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

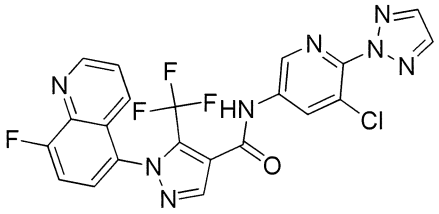
E. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 65



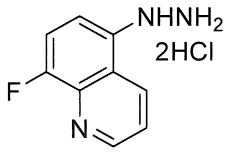
Dung dịch bao gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (44,8 mg, 0,229 mmol) và THF (0,5 mL) được thêm vào kali *tert*-butoxit trong THF (0,687 mL, 0,687 mmol, 1 M) ở 0°C, sau đó dung dịch bao gồm etyl 1-(3-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 27d (60,0 mg, 0,229 mmol) và THF (0,5 mL) được thêm. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (41% đến 71% (thể tích/thể tích) ACN và nước có NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 65. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 65 (45,40 mg, 40%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848, m/z tìm được 499,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br.s., 1H), 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

Ví dụ 28

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 40



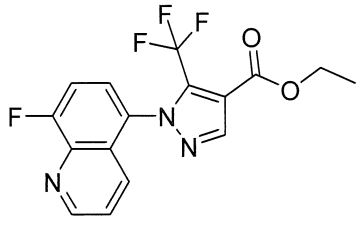
A. 8-flo-5-hyđrazinylquinolin, 28a



, 28a

Dung dịch natri nitrit (95,7 mg, 1,39 mmol) và nước (0,5 ml) được thêm từng giọt vào dung dịch gồm 8-floquinolin-5-amin (150 mg, 0,925 mmol) và axit clohyđric đậm đặc (4 mL, 36%) ở nhiệt độ trong khoảng từ -10°C đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ -10°C đến 0°C trong 1,5 giờ. Dung dịch bao gồm $SnCl_2$ (417 mg, 1,85 mmol) và axit clohyđric đậm đặc (1 mL) được thêm vào từng giọt ở nhiệt độ từ -10°C đến 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng MeOH (1 mL x 2) và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất 28a (220 mg, thô), có dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8FN_3$, 177,178; m/z được tìm thấy, 178,1 $[M+H]^+$.

B. Etyl 1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 28b

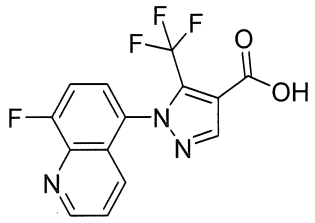


, 28b

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (207 mg, 0,864 mmol), muối HCl 8-flo-5-hyđrazinylquinolin, 28a (360 mg,

0,864 mmol), trietylamin (175 mg, 1,73 mmol), và etanol (5 mL) được hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 28b (100 mg, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,06 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 4H), 4,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

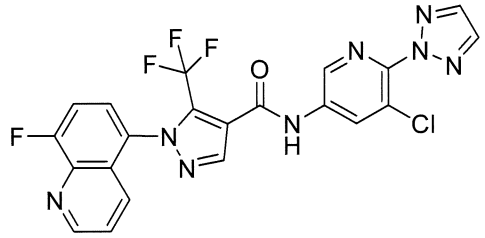
C. Axit 1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 28c



, 28c

Dung dịch etyl 1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 28b (100 mg, 0,283 mmol), NaOH (34,0 mg, 0,849 mmol) và nước: EtOH (3 mL, 1:2) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch được trung hòa đến khi đạt pH 7 với HCl 4M chứa nước, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 28c (120 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7F_4N_3O_2$ 325,218, m/z tìm được 325,9 $[M+H]^+$.

D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 40

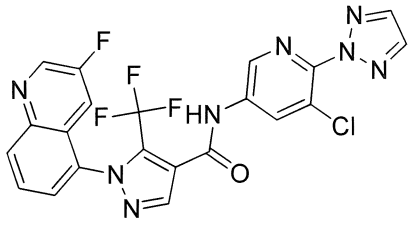


$POCl_3$ (56,6 mg, 0,369 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch axit 1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 28c (100 mg, 0,307 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (120 mg, 0,615 mmol) và pyriđin (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc

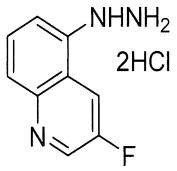
trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (38% đến 68% (thể tích/thể tích) ACN và nước có NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 40. Hợp chất này được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 40 (20,10 mg, 13%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,812, m/z tìm được 502,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br.s., 1H), 9,13 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,00 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 29

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 25



A. 3-flo-5-hyđrazinylquinolin, 29a

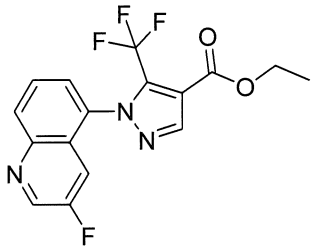


, 29a

Dung dịch natri nitrit (95,7 mg, 1,39 mmol) và nước (0,5 ml) được thêm từng giọt vào dung dịch gồm 3-floquinolin-5-amin (150 mg, 0,925 mmol) và axit clohyđric đậm đặc (4 mL, 36%) ở nhiệt độ trong khoảng từ -10°C đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ -10°C đến 0°C trong 1,5 giờ. Dung dịch bao gồm $SnCl_2$ (417 mg, 1,85 mmol) và axit clohyđric đậm đặc (1 mL) được thêm vào từng giọt ở nhiệt độ từ -10°C đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng MeOH (1 mL x 2) và được

làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất 29a (220 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8FN_3$, 177,178; m/z được tìm thấy, 178,1 [M+H]+.

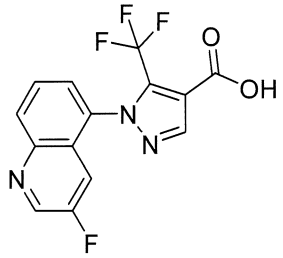
B. Etyl 1-(3-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 29b



, 29b

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (211 mg, 0,880 mmol), 3-flo-5-hyđrazinylquinolin, 29a (220 mg, 0,880 mmol), trietylamin (178 mg, 1,76 mmol), và etanol (5 mL) được hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô 29b, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 29b (160 mg, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,94 - 8,89 (m, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

C. Axit 1-(3-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 29c

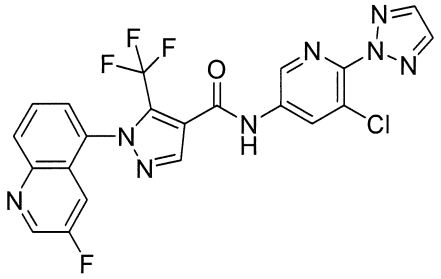


, 29c

Dung dịch bao gồm etyl 1-(3-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 29b (160 mg, 0,453 mmol), NaOH (54,3 mg, 1,54 mmol) và nước: EtOH (3 mL, 1:2) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch được trung hòa đến khi đạt pH 7 với HCl 4M chứa nước, và thu được chất rắn tạo thành bằng cách lọc để tạo hợp chất 29c (150 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà

không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_7F_4N_3O_2$ 325,218, m/z tìm được 325,9 $[M+H]^+$.

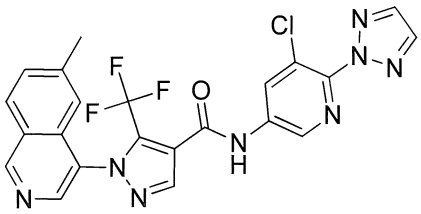
D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 25



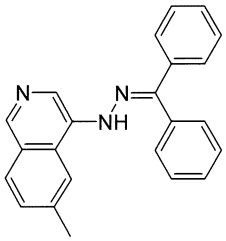
$POCl_3$ (5,7 mg, 0,037 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch gồm axit 1-(3-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 29c (160 mg, 0,492 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (192 mg, 0,984 mmol) và pyriđin (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được đổ vào dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (10 mL), được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô 25, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (42% đến 72% (thể tích/thể tích) ACN và H_2O có NH_3 0,05%) để thu được hợp chất tinh khiết 25. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 25 (53,60 mg, 21%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,812, m/z tìm được 502,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,24 (br,s, 1H), 9,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 1H).

Ví dụ 30

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 36



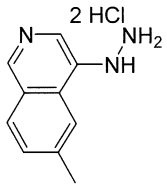
A. 4-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-6-metylisoquinolin, 30a



, 30a

Hỗn hợp gồm 4-bromo-6-metylisoquinolin (500 mg, 2,25 mmol), benzophenon hyđrazon (442 mg, 2,25 mmol), BINAP (140 mg, 0,225 mmol), paladi(II) axetat (50,5 mg, 0,225 mmol), natri *tert*-butoxit (325 mg, 3,38 mmol), và toluen (3 mL) được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 2 giờ trong môi trường N_2 trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và được cô đặc để tạo dầu màu đen, dầu này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 30:70) để tạo hợp chất 30a (280 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}N_3$ 337,4, m/z tìm được 338,0 $[M+H]^+$.

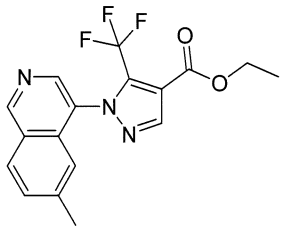
B. 4-hyđrazinyl-6-metylisoquinolin hyđroclorua, 30b



, 30b

Hỗn hợp gồm 4-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-6-metylisoquinolin, 30a (260 mg, 0,771 mmol), hyđroclorua (10 mL, 12 M trong nước, 43 mmol), và EtOH (1 mL) được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn thu được bằng cách lọc, được rửa bằng DCM (3 mL x 2) và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất 30b (145 mg, 76%), có dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_3$, 173,2; m/z tìm được, 174,1 [M+H]+.

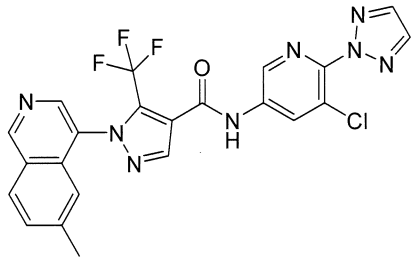
C. Etyl 1-(6-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 30c



, 30c

Hỗn hợp gồm 4-hyđrazinyl-6-metylisoquinolin hyđroclorua, 30b (145 mg, 0,589 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (200 mg, 0,707 mmol), trietylamin (0.246 mL, 1,77 mmol), và EtOH (5 mL) được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 20 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 40: 60) để tạo hợp chất 30c (96 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3, m/z tìm được 350,1 $[M+H]^+$.

D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 36

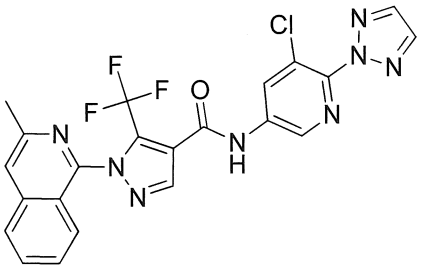


Etyl 1-(6-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 30c (90,0 mg, 0,258 mmol) trong THF (0,5 mL) và 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (50,4 mg, 0,258 mmol) trong THF (0,5 mL) được thêm vào huyền phù của kali *tert*-butoxit (43,4 mg, 0,386 mmol) trong THF (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ trước khi bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng, chất này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (CH_3CN trong nước bazơ (NH_3•H_2O 0,05%) từ 45% đến 75%, thể tích/thể tích). Phần cặn thu được được cho tái huyền phù trong nước (50 mL) và hỗn hợp thu được được đông khô đến khi khô để loại bỏ hoàn toàn cặn dung môi. Thu được hợp chất 36 (40,40 mg, 31%) dưới dạng chất rắn

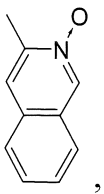
màu trắng nhạt. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,8, m/z tìm được 498,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,53 - 2,52 (m, 3H).

Ví dụ 31

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 9



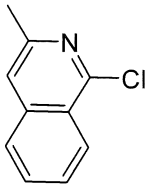
A. 3-metylisoquinolin 2-oxit, 31a



, 31a

Axit 3-cloperoxybenzoic (2,53 g, 14,7 mmol) được thêm từng phần vào hỗn hợp bao gồm 3-metylisoquinolin (1,91 g, 13,3 mmol) và DCM (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ phòng trước khi pha loãng với DCM (100 mL), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước (70 mL x 2) và nước muối (70 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất 31a (1,4 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_9NO$ 159,2, m/z tìm được 160,0 $[M+H]^+$.

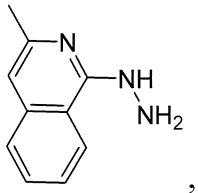
B. 1-clo-3-metylisoquinolin, 31b



, 31b

Dung dịch được khuấy 3-metylisoquinolin 2-oxit, 31a (1,40 g, 8,80 mmol) trong CH_2Cl_2 khan (5 mL) ở 0°C được thêm phosphorus oxyclorua (0,902 mL, 9,67 mmol), sau đó thêm từng giọt DMF (0,338 mL, 4,40 mmol) trong môi trường khí Argon. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 20 giờ. Dung dịch natri cacbonat chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng từ từ để điều chỉnh độ pH đến khi đạt 7-8. Hỗn hợp tạo thành được tách và pha chứa nước được tách chiết với điclometan. Các phần chiết xuất hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 31b, chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat: ete dầu hỏa = 20: 80) để tạo hợp chất 31b (670 mg, 43%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8ClN$ 177,6, m/z tìm được 177,9 $[M+H]^+$.

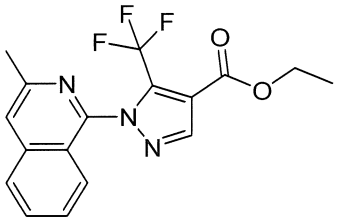
C. 1-hyđrazinyl-3-metylisoquinolin, 31c



, 31c

Hỗn hợp 1-clo-3-metylisoquinolin, 31b (670 mg, 3,77 mmol), hyđrazin hyđrat (4,44 g, 75,4 mmol), và EtOH (5 mL) được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 20 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc để tạo ra chất rắn màu vàng, được hòa tan trong etyl axetat (100 mL), được rửa sạch bằng nước (100 mL x 2), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 31c (715 mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần phải tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_3$ 173,2, m/z tìm được 174,0 $[M+H]^+$.

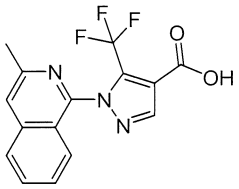
D. Etyl 1-(3-metylisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 31d



, 31d

Hỗn hợp gồm 1-hyđrazinyl-3-metylisoquinolin, 31c (710 mg, 4,10 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (1,27 g, 4,51 mmol), và EtOH (15 mL) được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 20 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng, chất này được xử lý bằng MeOH (5 mL) và được khuấy trong 15 phút. Thu được chất rắn bằng cách lọc, sau đó chất rắn được rửa bằng MeOH (3 mL x 2) và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ phòng để tạo hợp chất 31d (823,2 mg, 56%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3, m/z tìm được 350,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

E. Axit 1-(3-metylisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 31e

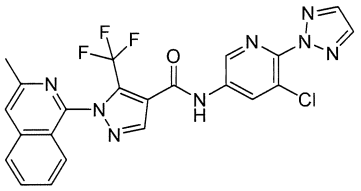


, 31e

Hỗn hợp gồm etyl 1-(3-metylisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 31d (220 mg, 0,630 mmol), lithi hyđroxit (45,2 mg, 1,89 mmol), MeOH (1 mL), THF (1 mL), và nước (1 mL) được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến khi bằng 2 với HCl 6N chứa nước. Loại bỏ dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan bằng nước (30 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 31e (140 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI): khối lượng được

tính cho $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,2, m/z tìm được 322,0 $[M+H]^+$.

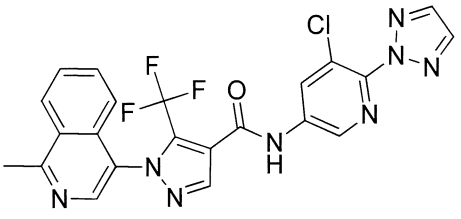
F. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 9



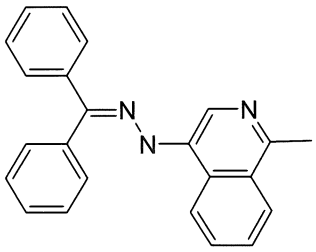
Phosphorus oxyclorua (0,049 mL, 0,52 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch bao gồm axit 1-(3-metylisoquinolin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 31e (140 mg, 0,436 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (93,8 mg, 0,479 mmol), và pyriđin (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột Phenomenex Gemini C18 150 x 25 mm x 5 µm (50% đến 80% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước với NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 9. Hợp chất này được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 9 (96,10 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,8, m/z tìm được 498,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br. s., 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H).

Ví dụ 32

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 66



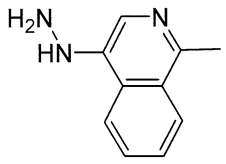
A. 4-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-1-metylisoquinolin, 32a



, 32a

Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-1-metylisoquinolin (800 mg, 3,60 mmol), (điphenylmetylen)hyđrazin (707 mg, 3,60 mmol), BINAP (224 mg, 0,360 mmol), paladi(II) axetat (80,9 mg, 0,360 mmol), *t*-BuONa (1,04 g, 10,8 mmol), và 1,4-đioxan (20 mL) được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (30 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được thêm vào nước (15 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô 32a, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 4:1) để tạo hợp chất 32a (500 mg, 41%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}N_3$ 337,16, m/z tìm được 337,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 4H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).

B. 4-hyđrazinyl-1-metylisoquinolin, 32b



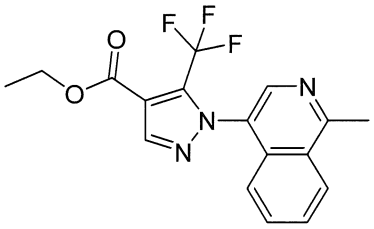
, 32b

Dung dịch HCl đậm đặc (5 mL) được thêm vào dung dịch bao gồm 4-(2-(điphenylmetylen)

hyđrazinyl)-1-metylisoquinolin, 32a (500 mg, 1,48 mmol) và EtOH (2 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được

thêm vào điclometan (20 mL), được lọc và tấm lọc được rửa bằng điclometan (10 mL). Dung dịch hữu cơ được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 32b (940 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_3$ 173,10, m/z tìm được 174,1 $[M+H]^+$.

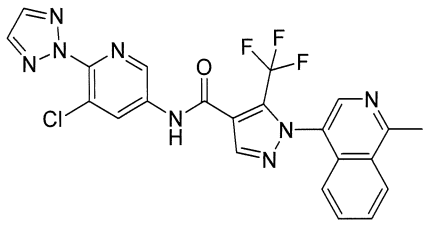
C. Etyl 1-(1-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 32c



, 32c

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (984 mg, 4,10 mmol), 4-hyđrazinyl-1-metylisoquinolin, 32b (840 mg, 3,41 mmol), trietylamin (0,950 mL, 6,83 mmol), và etanol (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Dung dịch tạo thành được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được thêm vào nước (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô 32c, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ:etyl axetat = 4:1) để tạo hợp chất 32c (250 mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,10, m/z tìm được 349,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,29 – 8,21 (m, 2H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

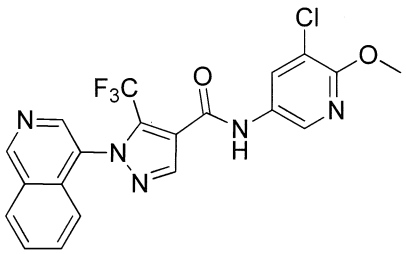
D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 66



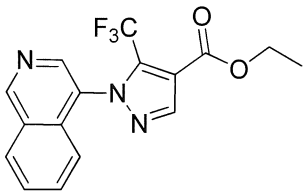
Dung dịch bao gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (193 mg, 0,988 mmol) và THF (1 mL), và dung dịch bao gồm etyl 1-(1-metylisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 32c (230 mg, 0,658 mmol) và THF (1 mL) được thêm vào dung dịch bao gồm kali *tert*-butoxit (1,98 mL, 1,98 mmol, 1 M trong THF) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được thêm nước (5 mL) và chiết tách bằng etyl axetat (15 mL x 3). Hỗn hợp các lớp tách chiết hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột Kromasil 150 x 25 mm x 10 µm (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước với NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 66. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 66 (126,40 mg, 38%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{17}ClN_8O$ 444,12, m/z tìm được 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,29 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H).

Ví dụ 33

N-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 23



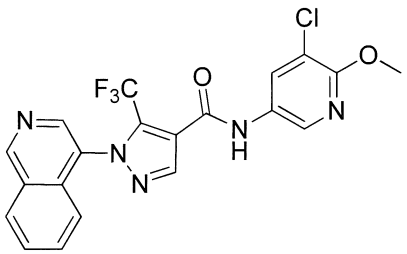
A. Etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 33a



, 33a

Lọ 20 mL có thanh khuấy được nạp 4-cloisoquinolin (103,6 mg, 0,633 mmol), palađi(II)(pi-xinamyl) clorua đime (9,1 mg, 0,0176 mmol), n-[2-(đi-1-ađamantylphosphino)phenyl]morpholin (22 mg, 0,0475 mmol), natri tert-butoxit (110 mg, 1,145 mmol), hyđrazin hyđrat (0,0614 mL, 1,032 g/mL, 1,266 mmol), và toluen (6,3 mL) trong không khí ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp màu vàng đậm nhanh chóng sủi bọt với khí Argon trong 1 phút. Lọ sau đó được bịt kín và khuấy ở 100°C trong môi trường khí Argon qua đêm (14 giờ). Phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và được xử lý bằng etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (0,125 mL, 1,235 g/mL, 0,633 mmol) và được khuấy ở 100°C trong không khí (bịt kín). Sau 20 phút ở 100°C, phản ứng được cô đặc ở 46°C trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn màu xanh lá cây nhạt. Cặn này được hấp thụ trong THF (3 mL) và được khuấy ở 60°C trong 5 phút để hòa tan tối đa hợp chất 33a trong hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Dung dịch hổ phách trong THF (giả định 0,2 M) được chia thành hai (4 mL) lọ và được sử dụng trong bước tiếp theo ngay mà không cần tinh chế hoặc đặc trưng hóa thêm.

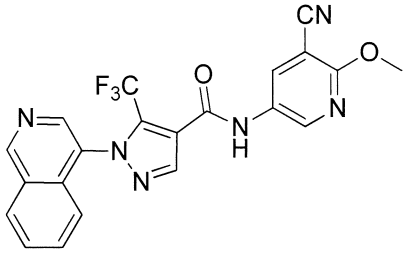
B. *N*-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 23



Dung dịch etyl 1- (isoquinolin-4-yl) -5- (triflometyl) -1H-pyrazol-4-carboxylat thô, 33a trong THF, (Bước A, giả định 106 mg, 0,316 mmol) được xử lý bằng 5-clo -6-metoxypyriđin-3-amin (52,7 mg, 0,332 mmol) và hỗn hợp này được khuấy cho đến khi đồng nhất. Hỗn hợp này sau đó được xử lý bằng KOtBu (56 mg, 0,499 mmol) trong một lần và phản ứng thu được màu đỏ sẫm được khuấy ở nhiệt độ phòng trong không khí (bịt kín) trong 45 phút. Khoảng 100 mg silica gel được chức hóa thiol (1,2 mmol/g, ~ 3 đương lượng) sau đó đã được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút nữa. Hỗn hợp này sau đó được lọc và được cô đặc để cung cấp cặn sẫm màu (136 mg) được hòa tan trong đồng dung môi (0,14 mL DMSO/0,2 mL DCM) và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 đến 100% EtOAc trong heptan trên 24 CV). Cô đặc trong MeOH cung cấp hợp chất 23 dưới dạng bọt màu trắng (11,6 mg, tổng thể 8% trong 3 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08-8,26 (m, 5H), 7,77 (quind, 2H), 7,34 (br d, *J*=7,58 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H); MS m/e 448,0 (M+H).

Ví dụ 34

N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 24

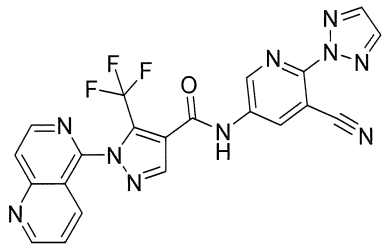


Dung dịch etyl 1- (isoquinolin-4-yl) -5- (triflometyl) -1H-pyrazol-4-

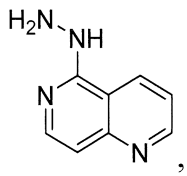
carboxylat thô, 33a trong THF, (giả định 106 mg, 0,316 mmol) được xử lý như mô tả trong Ví dụ 33, Bước B, thay 5-amino-2-metoxynicotinonitril (47,4 mg, 0,318 mmol) cho 5-clo-6-metoxypyriđin-3-amin, và phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl rắn chứ không phải là gel silica được chức hóa thiol. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sau khi cô đặc trong MeOH, tạo được hợp chất 24 (18 mg, tổng thể 13% trong 3 bước) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=7,58 Hz, 1H), 7,74-7,83 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 1H), 4,08 (s, 3H). MS m/e 439,2 (M+H).

Ví dụ 35

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,6-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 100



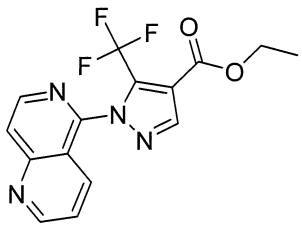
A. 5-hyđrazinyl-1,6-naphtyriđin, 35a



, 35a

Dung dịch 5-clo-1,6-naphtyriđin (150 mg, 0,91 mmol) được thêm vào hyđrazin hyđrat (3 mL), hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo hợp chất 35a dưới dạng chất rắn, thu được bằng cách lọc. (100 mg, 42%). LCMS (ESI) m/z M+1: 161,1.

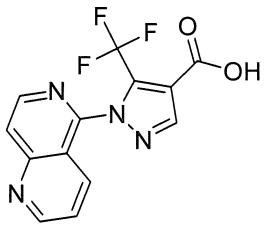
B. Etyl 1-(1,6-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 35b



, 35b

Dung dịch bao gồm 5-hyđrazinyl-1,6-naphtyriđin, 35a (100 mg, 0,38 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen) -4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (119,5 mg, 0,5 mmol) trong etanol (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Dung dịch tạo thành được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô 35b. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 35b dưới dạng chất rắn màu vàng (100 mg, 85,5%). LCMS (ESI) m/z M+1: 337,1.

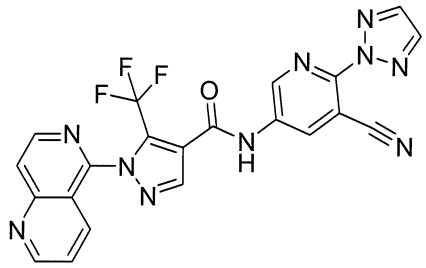
C. Axit 1-(1,6-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic, 35c



, 35c

Dung dịch etyl 1-(1,6-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 35b (90 mg, 0,27 mmol) trong nước (1 mL) và etanol (1mL) được thêm NaOH (12,85 mg, 0,32 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. HCl 2N (chứa nước) được thêm vào hỗn hợp cho đến khi dung dịch được điều chỉnh đạt pH bằng 2. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô 35c dưới dạng chất rắn màu trắng (82,5 mg, 100%). LCMS (ESI) m/z M+1: 308,8.

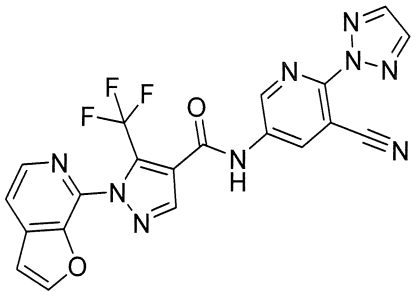
D. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,6-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 100



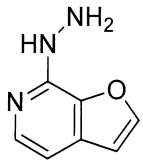
Phosphoryl triclorua (49,4 mg, 0,32 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm axit 1-(1,6-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 35c (82 mg, 0,27 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (59,4 mg, 0,32 mmol), và pyriđin (107 µL, 1,33 mmol) trong điclometan ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. NH_4Cl (chứa nước) chứa nước bão hòa (10mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL). Các lớp tách chiết hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100:0 đến etyl axetat/metanol =90:10). Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 100 dưới dạng chất rắn màu trắng (56,4 mg, 43%). LCMS (ESI) m/z M+1: 447,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,63 (dd, J=8,60, 4,19 Hz, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,16 - 8,22 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,73 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,96 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,21 (dd, J=4,30, 1,65 Hz, 1 H).

Ví dụ 36

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[2,3-*c*]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 99



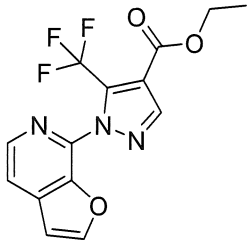
A. 7-hyđrazinylfuro[2,3-*c*]pyriđin, 36a



, 36a

7-clofuro [2,3-c]pyriđin (300 mg, 1,95 mmol) được hòa tan trong etanol (5 mL), hyđrazin hyđrat (345 mg, 5,86 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 36a dưới dạng chất rắn màu vàng. Hợp chất 36a được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (điclometan/MeOH từ 100/0 đến 80/20) để tạo hợp chất 36a dưới dạng chất rắn màu vàng (250 mg, 83,9%). LCMS (ESI) m/z M+1: 150,1.

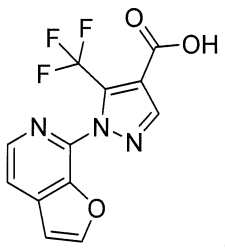
B. Etyl 1-(furo[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4- carboxylat, 36b



, 36b

7-hyđrazinylfuro[2,3-*c*]pyriđin, 36a (250 mg, 1,64 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (788 mg, 3,28 mmol) được thêm và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng. Dầu được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20) để tạo hợp chất 36b dưới dạng dầu màu vàng (360 mg, 68%). LCMS (ESI) m/z M+1: 325,9.

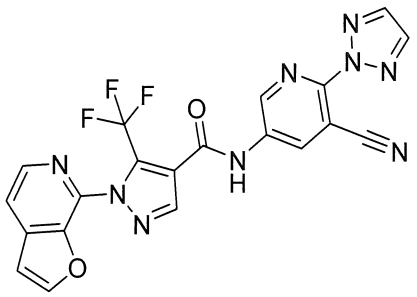
C. Axit 1-(furo[2,3-*c*]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 36c



, 36c

HCl đậm đặc (4,7 mL) được thêm vào etyl 1-(furo[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 36b (170 mg, 0,52 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 36c dưới dạng chất rắn màu vàng (160 mg, 98%), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) m/z M+1: 297,9.

D. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[2,3-*c*]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 99

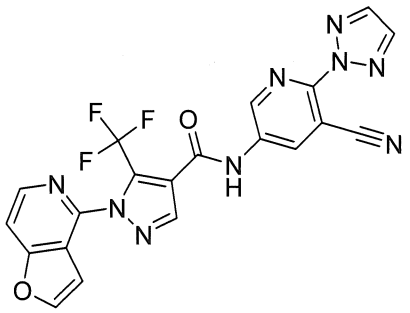


Axit 1-(furo[2,3-*c*]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 36c (160 mg, 0,51 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (63,8 mg, 0,34 mmol), và pyriđin (122 mg, 1,54 mmol) được hòa tan trong điclometan (3 mL), và phosphoryl triclorua (78,8 mg, 0,51 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 99 dưới dạng dầu màu vàng. Dầu được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (65%/35% đến 40%/60%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 99 dưới dạng chất rắn màu vàng (65 mg, 41%). LCMS (ESI) m/z M+1:

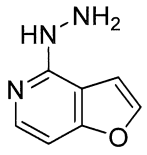
465,9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,41 (s, 1H), 9,06 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,95 (dd, J=0,9, 5,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=0,9, 2,2 Hz, 1H).

Ví dụ 37

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 94



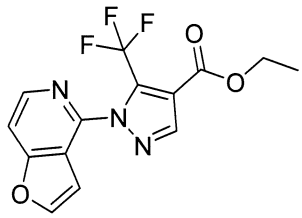
A. 4-hyđrazinylfuro[3,2-c]pyriđin, 37a



, 37a

Hỗn hợp 4-clofuro[3,2-c]pyriđin (200 mg, 1,30 mmol) trong hyđrazin (6,52 g, 130 mmol) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng điclometan (30 mL x 2). Lớp hữu cơ được phân chia và được cô đặc để thu được hợp chất 37a dưới dạng chất rắn màu vàng (0,15 g, 77%).

B. Etyl 1-(furo[3,2-*c*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4- carboxylat, 37b

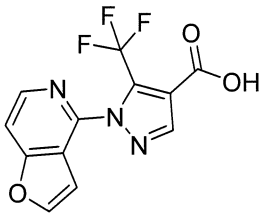


, 37b

Dung dịch gồm 4-hyđrazinylfuro[3,2-c]pyriđin, 37a (150 mg, 1,01 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (314 mg, 1,31 mmol) trong etanol (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch tạo thành được làm mát đến nhiệt

độ phòng và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất thô 37b dưới dạng chất rắn màu vàng (170 mg, 51%). LCMS (ESI) m/z M+1: 325,9.

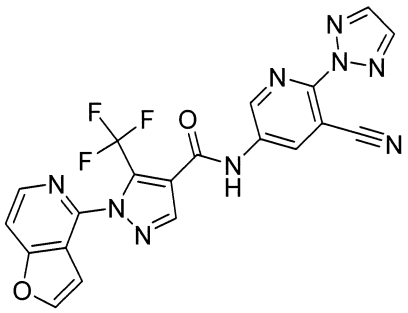
C. Axit 1-(furo[3,2-*c*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 37c



, 37c

Hỗn hợp gồm etyl 1-(furo[3,2-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat, 37b (170 mg, 0,52 mmol) trong HCl đậm đặc (4,4 mL) được khuấy ở 110°C trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 37c dưới dạng chất rắn màu vàng (155 mg, 100%). LCMS (ESI) m/z M+1: 297,9.

D. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-*c*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 94

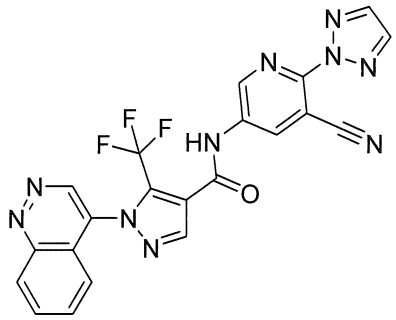


Phosphoryl triclorua (61,6 µL, 0,67 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm axit 1-(furo[3,2-*c*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 37c (100 mg, 0,34 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (75,2 mg, 0,40 mmol), và pyriđin (135 µL, 1,68 mmol) trong điclometan ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. NH_4Cl (chứa nước) chứa nước bão hòa (10 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL). Các lớp tách chiết hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được

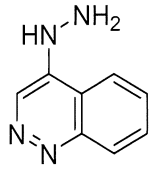
lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (65%/35% đến 35%/65%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 94 dưới dạng chất rắn màu trắng (73,6 mg, 46%). LCMS (ESI) m/z M+1: 447,0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,13 (d, J=1,32 Hz, 1 H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,33 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,07 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,45 (s, 1 H).

Ví dụ 38

1-(xinolin-4-yl)-*N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 93



A. 4-hyđrazinylxinolin, 38a

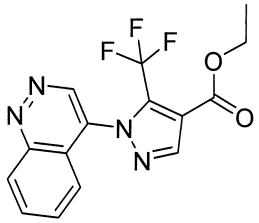


, 38a

Lọ có thanh khuấy được nạp 4-cloxinolin (212 mg, 1,288 mmol) và hyđrazin (0,4 mL, 1,021 g/mL, 12,745 mmol), và hỗn hợp được hút chân không và xả bằng khí argon (4x). Trong vòng 1-2 phút ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng trở thành dung dịch hổ phách đồng nhất và được làm ấm tự nhiên, trở thành một hỗn hợp bột nhão màu cam. Phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 110°C trong 5 phút. Phản ứng được để nguội đến khi đạt nhiệt độ phòng, nước (8 mL) được thêm vào hỗn hợp bột nhão tạo được và hỗn hợp được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (4 mL x 2) và được làm

khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 38a dưới dạng bột màu vàng (142,1 mg, 69%).

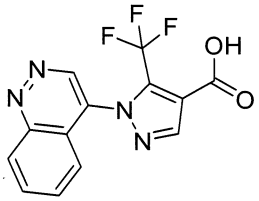
B. Etyl 1-(xinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 38b



, 38b

Dung dịch bao gồm 4-hyđrazinylxinolin, 38a (100 mg, 0,51 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (244 mg, 1,02 mmol) trong etanol (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch tạo thành được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô 38b. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất thô 38b dưới dạng chất rắn màu vàng (90 mg, 53%). LCMS (ESI) m/z M+1:336,9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 4,43 (q, J=7,28 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,99 (td, J=7,72, 1,10 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,74 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 9,33 (s, 1 H).

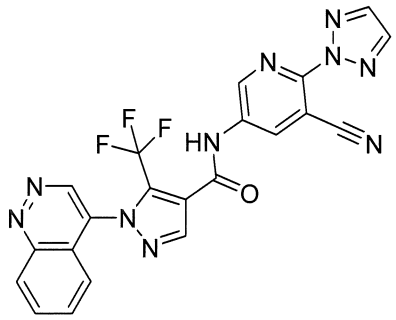
C. Axit 1-(xinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 38c



, 38c

Hỗn hợp gồm etyl 1-(xinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat, 38b (90 mg, 0,27 mmol) trong HCl cô đặc (2,23 mL) được khuấy ở 110°C trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 38c dưới dạng chất rắn màu vàng (82 mg, 100%). LCMS (ESI) m/z M+1:308,9.

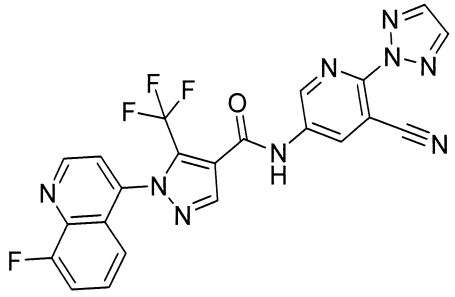
D. 1-(xinolin-4-yl)-*N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 93



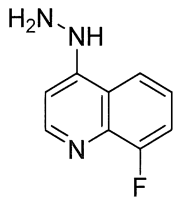
Phosphoryl triclorua (163,2 mg, 1,01 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm axit 1-(xinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic, 38c (82 mg, 0,27 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (59,4 mg, 0,32 mmol), và pyriđin (126 mg, 1,60 mmol) trong điclometan ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hòa (chứa nước) (10 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL x 2). Các lớp tách chiết hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (62%/38% đến 32%/68%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô đến khi khô để tạo hợp chất 93 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (20 mg, 16%). LCMS (ESI) m/z M+1: 477,0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 7,58 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,01 - 8,10 (m, 1 H), 8,15 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,74 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 11,37 (s, 1 H).

Ví dụ 39

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 92



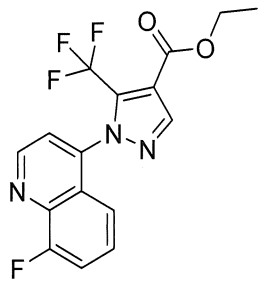
A. 8-flo-4-hyđrazinylquinolin, 39a



, 39a

4-clo-8-floquinolin (300 mg, 1,65 mmol) được hòa tan trong etanol (5 mL), thêm hyđrazin hyđrat (292 mg, 5,0 mmol) vào và phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 39a dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (điclometan/MeOH từ 100/0 đến 80/20) để tạo hợp chất 39a dưới dạng chất rắn màu vàng (350 mg, 82%). LCMS (ESI) m/z M+1: 178,1.

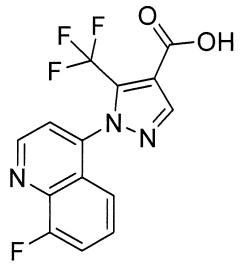
B. Etyl 1-(8-floquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 39b



, 39b

Dung dịch gồm 8-flo-4-hyđrazinylquinolin, 39a (350 mg, 1,35 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (648 mg, 2,70 mmol) trong etanol (10 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=100:0 đến 80:20). Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 39b dưới dạng chất rắn màu vàng (780 mg, 61%).

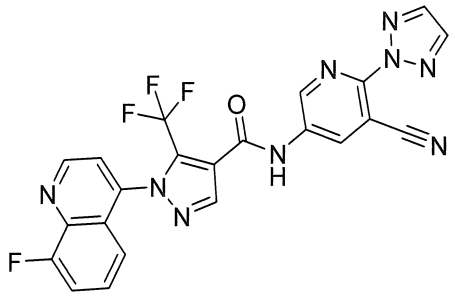
C. Axit 1-(8-floquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 39c



, 39c

Hỗn hợp etyl 1-(8-floquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 39b (150 mg, 0,43 mmol) trong HCl cô đặc (10 mL) được khuấy ở 130°C trong 4 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 39c dưới dạng chất rắn màu vàng (140 mg, 100%). LCMS (ESI) m/z M+1: 325,9.

D. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 92

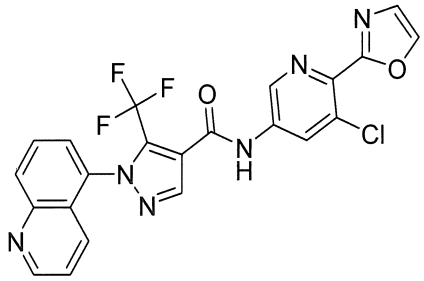


Phosphoryl triclorua (81,2 mg, 0,53 mmol) được thêm vào hỗn hợp axit 1-(8-floquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 39c (150 mg, 0,46 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (65,7 mg, 0,35 mmol), và pyriđin (126 mg, 1,60 mmol) trong điclometan (3 mL) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hòa (chứa nước) (10 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (30 mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL), và nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần lắng cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (0,05% HCl), B: MeCN; sau đó: A/B (57%/43% đến 27%/73%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 92 dưới dạng chất rắn màu vàng (54 mg, 31%). LCMS (ESI) m/z M+1: 493,9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,41 (s, 1H), 9,21 (d, J=4,4 Hz, 1H),

9,10 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,01 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 40

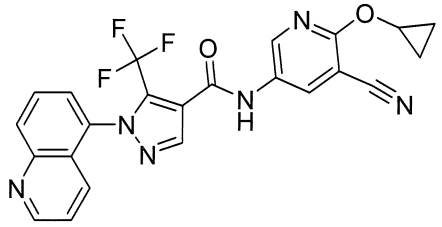
N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 91



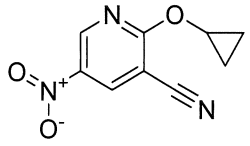
Phosphoryl triclorua (38,5 mg, 0,25 mmol) được thêm vào hỗn hợp axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (51,4 mg, 0,17 mmol), 5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 6b (60 mg, 0,25 mmol), và pyriđin (60 mg, 0,75 mmol) trong điclometan (3 mL) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ (chứa nước) bão hòa (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (20 mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (5 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần lắng cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (0,05% HCl), B: MeCN; sau đó: A/B (64%/36% đến 34%/66%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 91 dưới dạng chất rắn màu vàng (40 mg, 49%). LCMS (ESI) m/z M+1: 484,9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,40 (s, 1H), 9,11 (dd, J=2,1, 3,6 Hz, 1H), 9,01 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 - 7,94 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,49 (s, 1H).

Ví dụ 41

N-(5-xyano-6-xyclopropoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 88



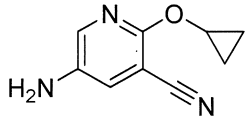
A. 2-xyclopropoxy-5-nitronicotinonitril, 41a



, 41a

2-clo-5-nitronicotinonitril (300 mg, 1,64 mmol) và xyclopropanol (380 mg, 6,54 mmol) được thêm vào kali cacbonat (339 mg, 2,45 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô và được hòa tan trong etyl axetat (5 mL). Nước (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3). Hỗn hợp các sản phẩm chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo hợp chất thô 41a. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (etroleum ete/etyl axetat từ 100/0 đến 60/40) để tạo hợp chất 41a dưới dạng chất rắn màu vàng (310 mg, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,85 - 0,90 (m, 4 H), 4,52 - 4,58 (m, 1 H), 9,18 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 9,35 (d, J=2,76 Hz, 1 H).

B. 5-amino-2-xyclopropoxynicotinonitril, 41b

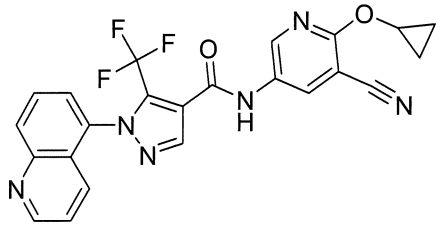


, 41b

Fe (0) (422 mg, 7,56 mmol) và NH_4Cl (404 mg, 7,56 mmol) được thêm vào dung dịch của 2-xyclopropoxy-5-nitronicotinonitril, 41a (310 mg, 1,51 mmol) trong THF (10 mL), metanol (10 mL) và nước (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7-8. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và

dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 41b dưới dạng chất rắn màu vàng (280 mg, 87%). LCMS (ESI) m/z M+1: 175,8.

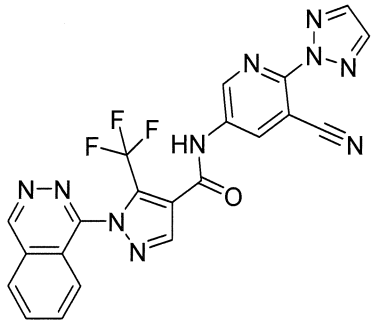
C. *N*-(5-xyano-6-xyclopropoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 88



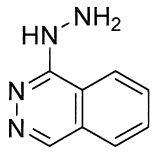
2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat (186 mg, 0,49 mmol) được thêm vào dung dịch axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (100 mg, 0,325 mmol), 5-amino-2-xyclopropoxynicotinonitril, 41b (97,1 mg, 0,46 mmol) và trietylamin (142 µL, 0,81 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. Phần chứa nước được tách chiết bằng điclometan (5 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (74%/26% đến 44%/56%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 88 dưới dạng chất rắn màu trắng (90 mg, 43%). LCMS (ESI) m/z M+1: 465,0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 0,80 (m, 2 H), 0,81 - 0,87 (m, 2 H), 4,39 (tt, J=6,12, 3,14 Hz, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 2 H), 7,91 - 7,95 (m, 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 8,34 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,52 - 8,58 (m, 2 H), 8,75 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 11,01 (br s, 1 H).

Ví dụ 42

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(phtalazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 102



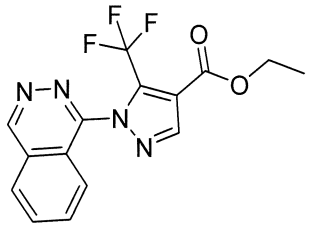
A. 1-hyđrazinylphtalazin, 42a



, 42a

Hỗn hợp 1-clophtalazin (350 mg, 2,13 mmol) trong hyđrazin (5,32 g, 106,3 mmol) được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (50 mL x 2). Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến 0:100) để tạo hợp chất thô 42a dưới dạng chất rắn màu vàng (0,25 g, 73,3%).

B. Etyl 1-(phtalazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 42b

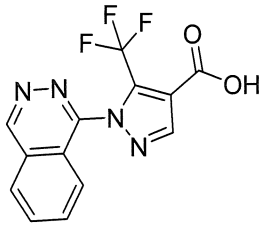


, 42b

Dung dịch gồm 1-hyđrazinylphtalazin, 42a (250 mg, 1,56 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (750 mg, 3,12 mmol) trong etanol (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất thô 42b dưới dạng chất rắn màu vàng (160 mg,

27,4%). LCMS (ESI) m/z M+1: 336,9.

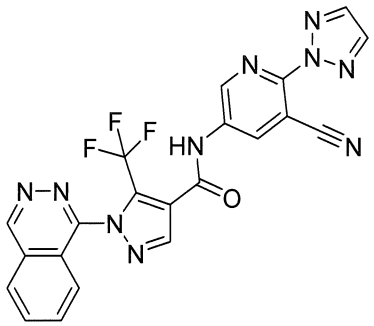
C. Axit 1-(phtalazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 42c



, 42c

Hỗn hợp etyl 1-(phtalazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 42b (160 mg, 0,43 mmol) trong HCl cô đặc (3,5 mL) được khuấy ở 110°C trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 42c dưới dạng chất rắn màu vàng (140 mg, 100%). LCMS (ESI) m/z M+1: 308,9.

D. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(phtalazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 102

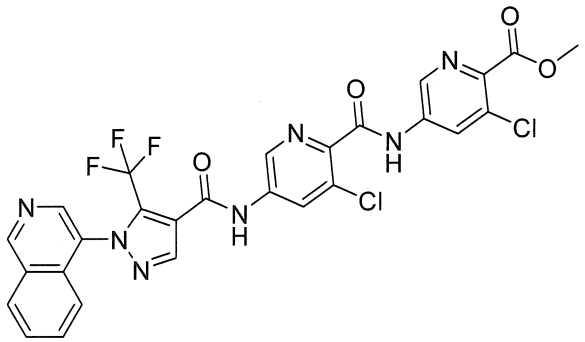


Phosphoryl triclorua (218,2 mg, 1,42 mmol) được thêm vào hỗn hợp axit 1-(phtalazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 42c (130 mg, 0,36 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (79,5 mg, 0,43 mmol), và pyriđin (170 mg, 2,14 mmol) trong điclometan (10 mL) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (20 mL x 2). Phần hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (65%/35% đến 35%/65%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 102 dưới dạng chất rắn màu trắng (15 mg, 9%). LCMS (ESI) m/z M+1: 477,0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81

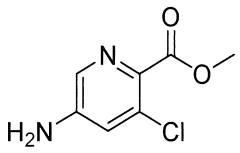
(d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,14 - 8,25 (m, 2 H), 8,44 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,89 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,12 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 11,45 (s, 1 H).

Ví dụ 43

Metyl 3-clo-5-(3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinamiđo)picolinat, hợp chất 44



A. Metyl 5-amino-3-clopicolinat, 43a

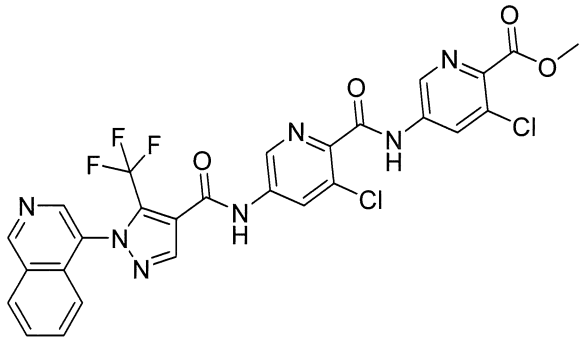


, 43a

Hỗn hợp 6-bromo-5-clopyriđin-3-amin (500 mg, 2,41 mmol), 1,1-bis(điphenylphosphino)feroxen (134 mg, 0,24 mmol) và trietylamin (732 mg, 7,23 mmol) trong MeOH (3 mL) và toluen (15 mL) được gia nhiệt ở 70°C trong áp suất không khí có CO (35 psi) với phức điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]palladium(II) điclometan (chất xúc tác, 197 mg, 0,24 mmol), và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Sau khi hấp thụ CO (1 đương lượng), chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50) để tạo hợp chất 43a dưới dạng chất rắn màu đỏ (300 mg, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 4,14 - 4,24 (m, 2 H), 7,03 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=2,51 Hz, 1 H).

B. Metyl 3-clo-5-(3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-

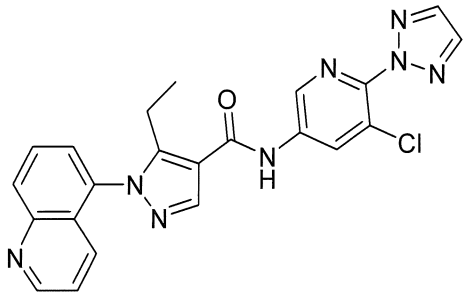
cacboxamiđo)picolinamiđo)picolinat, hợp chất 44



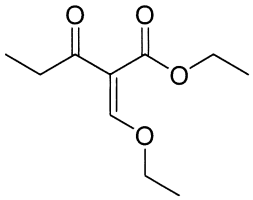
Phosphoryl triclorua (29,8 mg, 0,32 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 4c (50 mg, 0,16 mmol), metyl 5-amino-3-clopicolinat, 43a (38,8 mg, 0,21 mmol) và pyriđin (64,7 mg, 0,80 mmol) trong điclometan (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. Phần chứa nước được tách chiết bằng điclometan (5 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (55%/45% đến 25%/75%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 44 dưới dạng chất rắn màu trắng (22 mg, 21%). LCMS (ESI) m/z M+1: 629,8; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 7,30 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,84 - 8,00 (m, 2 H), 8,39 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J=10,69, 1,87 Hz, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 9,01 (dd, J=10,03, 1,87 Hz, 2 H), 9,64 (s, 1 H), 11,36 (d, J=19,40 Hz, 2 H).

Ví dụ 44

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-etyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 17



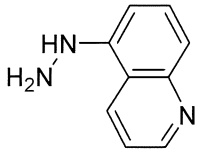
A. 3-(etoxymetylen)-1-metoxyhexan-2,4-đion, 44a



, 44a

Dung dịch gồm etyl 3-oxopentanoat (1,0 g, 6,9 mmol), trietoxymetan (3,1 g, 21 mmol), và anhyđrit axetic (20 mL) được khuấy ở 135°C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo hợp chất thô 44a (1,8 g, thô), được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 - 7,54 (m, 1H), 4,33 - 4,15 (m, 4H), 2,70 (dd, *J* = 7,6, 13,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 6H), 1,13 - 1,05 (m, 3H).

B. 5-Hyđrazinylquinolin, 44b

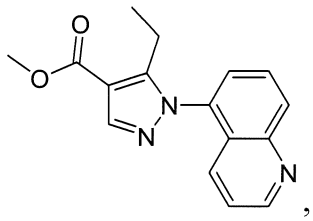


, 44b

Dung dịch gồm 5-aminoquinolin (1,0 g, 6,9 mmol) và axit clohyđric cô đặc (5 mL) được khuấy ở 0°C (đá/nước) trong 10 phút. Dung dịch gồm natri nitrit (0,57 g, 8,3 mmol) và nước (0,5 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng lạnh trong 10 phút và được khuấy ở 0°C (đá/nước) trong 1 giờ. Axit *L*-ascorbic (1,3 g, 7,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 80°C trong 20 phút và nước (4 mL) được thêm vào. Huyền phù một lần nữa được làm nguội đến 0°C (đá/nước)

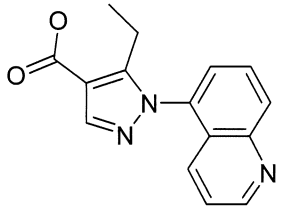
và được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được rửa bằng metanol để tạo hợp chất 44b (870 mg, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,01 (br. s., 1H), 9,28 - 9,13 (m, 2H), 8,06 - 7,86 (m, 3H), 7,33 - 7,20 (m, 1H).

C. Etyl 5-etyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 44c


, 44c

Dung dịch gồm 3-(etoxymetylen)-1-metoxyhexan-2,4-dione, 44a (755 mg, 3,77 mmol), 5-hyđrazinylquinolin, 44b (500 mg, 3,14 mmol), và etanol (15 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (điclometan: metanol = 10:1) để tạo hợp chất 44c (700 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Chất rắn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (95% nước chứa 0,038% TFA (dung môi A) và 5% axetonitril chứa 0,02% TFA (dung môi B), sau đó là građien lên đến 5% dung môi A và 95% dung môi B). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,17 - 9,11 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

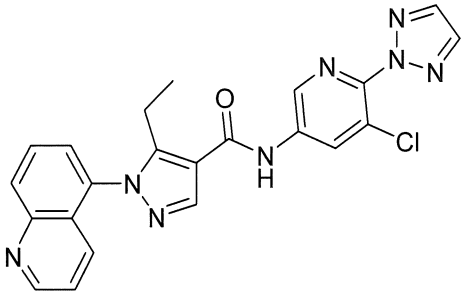
D. Axit 5-etyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 44d


, 44d

Dung dịch gồm lithi hyđroxyt hyđrat (298 mg, 7,11 mmol) và nước (5 mL) được thêm vào dung dịch gồm etyl 5-etyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 44c (700 mg, 2,37 mmol) và etanol (10 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp

suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được đổ vào nước (3 mL) và axit hóa bằng HCl 3N đến khi đạt được độ pH bằng 5. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, bánh lọc được rửa bằng nước (3 mL), rồi sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 44d (400 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI): R_T = 0,54 phút, khối lượng được tính cho $C_{15}H_{13}N_3O_2$, 267,10; m/z được tìm thấy 268,0 $[M+H]^+$. Việc tinh chế bằng HPLC pha đảo (95% nước chứa 0,038% TFA (dung môi A) và 5% axetonitril chứa 0,02% TFA (dung môi B), sau đó là građien lên đến 5% dung môi A và 95% dung môi B) tạo hợp chất 44d. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,55 (br. s., 1H), 9,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

E. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-etyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 17

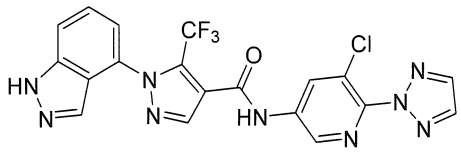


$POCl_3$ (172 mg, 1,12 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 5-etyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 44d (250 mg, 0,935 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (201 mg, 1,03 mmol), và pyriđin (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. $NaHCO_3$ (10 mL) chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp thu được và hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (15 mL x 3). Các phần chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4khan, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (40% đến 50% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước bằng 0,05% NH_3) để tạo hợp chất 17 (100 mg). Hợp chất 17 sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước bằng 10 mM NH_4HCO_3) để tạo hợp chất tinh

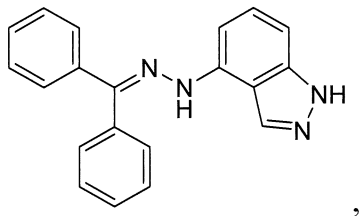
khiết 17, được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 17 (56,50 mg, 13%). LCMS (ESI): R_T = 4,51 phút, khối lượng được tính cho $C_{22}H_{17}ClN_8O$ 444,12, m/z được tìm thấy 445,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 2,88 (br.s., 2H), 1,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 45

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1*H*-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 68



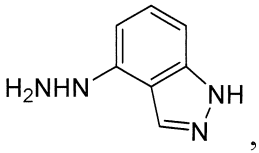
A. 4-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-1*H*-inđazol, 45a



, 45a

Hỗn hợp gồm 4-bromo-1*H*-inđazol (1,50 g, 0,760 mmol), (điphenylmetylen)hyđrazin (1,49 g, 7,61 mmol), *t*-BuONa (2,19 g, 22,8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (697 mg, 0,760 mmol), Xantphos (440 mg, 0,760 mmol), và 1,4-đioxan (20 mL) được khuấy ở 110°C trong 24 giờ trong áp suất không khí có N_2. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat =1:2) để tạo hợp chất 45a (1g, 42%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.37 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 5H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

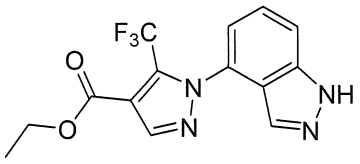
B. 4-hyđrazinyl-1*H*-inđazol, 45b



, 45b

Hỗn hợp bao gồm 4-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-1*H*-inđazol, 45a (800 mg, 2,56 mmol), HCl cô đặc (10 mL), và etanol (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Etanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và pha chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 2). Các phần chiết được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo hợp chất 45b (450 mg, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,50 (br s, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

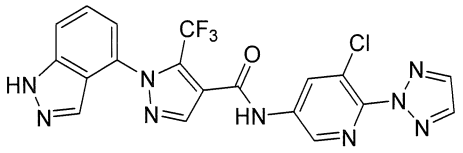
C. Etyl 1-(1*H*-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 45c



, 45c

Hỗn hợp gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, hợp chất 1f (39,0 mg, 0,160 mmol), 4-hyđrazinyl-1*H*-inđazol, 45b (30,0 mg, 0,160 mmol), trietylamin (18,0 mg, 0,180 mmol), và etanol (3 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat =2:1) để tạo hợp chất lẫn tạp chất 45c (550 mg). Sản phẩm sau khi được sắc ký (550 mg) được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (32% đến 62% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất 45c, được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 45c (260 mg, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,01 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

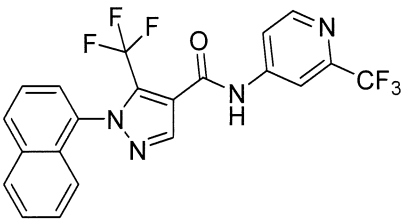
D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1*H*-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 68



Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (79,6 mg, 0,410 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch *t*-BuOK (1,02 mL, 1,02 mmol, 1M trong THF) ở 0°C. Sau đó, dung dịch gồm etyl 1-(1*H*-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 45c (20,0 mg, 0,0600 mmol), và THF (1 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ trước khi dập tắt bằng nước và tách chiết với etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo (26% đến 56% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước bằng 0,05% NH_3) để tạo hợp chất tinh khiết 68. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 68 (70 mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,63 (br s, 1H), 11,29 (br s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Ví dụ 46

1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 3

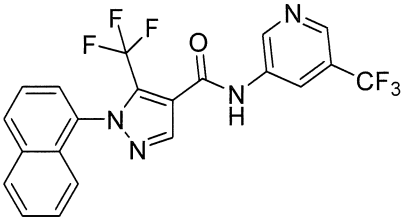


$POCl_3$ (90,1 mg, 0,588 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 2b (150 mg,

0,490 mmol), 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (87,3 mg, 0,539 mmol) và pyriđin (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế sử dụng Kromasil 150 x 25 mm x 10 µm (55% đến 55% (thể tích/thể tích) ACN và nước bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 3. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 3 (76,90 mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br.s., 1H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ 47

1-(naphthalen-1-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 4

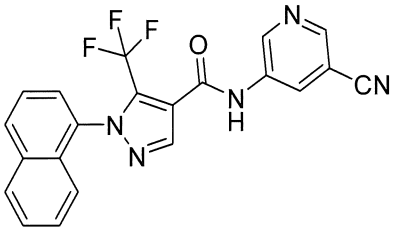


$POCl_3$ (120 mg, 0,784 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 2b (200 mg, 0,653 mmol), 5-(triflometyl)pyriđin-3-amin (116 mg, 0,718 mmol) và pyriđin (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo (54% đến 84% (thể tích/thể tích) ACN và nước bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 4. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 4 (81,70 mg, 28%). LCMS (ESI): R_T = 4,32 phút, khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}F_6N_4O$, 450,337, m/z được tìm thấy, 451,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,15 (br.s., 1H), 9,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H),

7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ 48

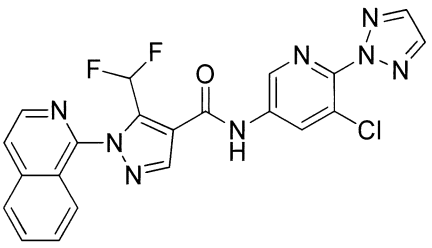
N-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 5



$POCl_3$ (22,9 mg, 0,149 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 48b (200 mg, 0,653 mmol), 5-aminonicotinonitril (85,6 mg, 0,718 mmol) và pyriđin (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được rửa với nước (20 mL), được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (46% đến 76% (thể tích/thể tích) ACN và nước bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 5 (74,90 mg, 28%). LCMS (ESI): R_T = 5,12 phút, khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}F_3N_5O$ 407,348, m/z được tìm thấy 408,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,15 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 - 8,12 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 49

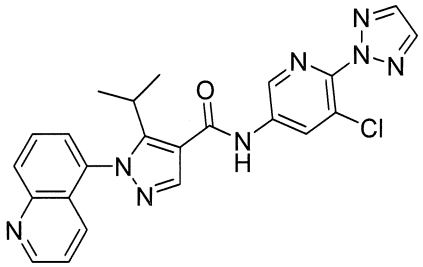
N-(5-Clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(điflometyl)-1-(isoquinolin-1-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 56



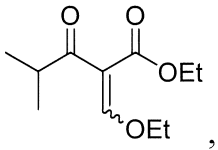
Lọ 4 mL kèm que khuấy được đổ 1-hyđrazinylisoquinolin, 10a (44,9 mg, 0,282 mmol), THF (0,56 mL, 0,5 M, 0,28 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4-điflo-3-oxobutanoat/THF (0,56 mL, 0,5 M, 0,28 mmol), và dung dịch đồng nhất màu hổ phách thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng (đậy nắp) trong 10 phút, sau đó khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được xử lý bằng canxi sulfat (184 mg, 1,352 mmol) và được khuấy (đậy nắp) trong 10 phút. Phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (55,7 mg, 0,284 mmol) và 1,01 M KOtBu/THF (0,42 mL, 0,424 mmol), và phản ứng màu sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được phân chia bằng NH_4Cl 5M (1 mL) và etyl axetat (1 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo dầu màu đỏ/hổ phách trong suốt (119 mg). Dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên cột Silicycle HP 12g (50 - 100% EtOAc trong heptan trên 10 CV, sau đó là isocratic) để tạo hợp chất lẫn tạp chất 56 (43 mg) dưới dạng chất rắn màu be. Hợp chất này được tinh thể hóa từ MeOH (1 mL) để tạo, sau khi rửa tinh thể bằng MeOH (2 × 0,5 mL), hợp chất dưới dạng bột màu trắng nhạt (31,3 mg, 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72-8,75 (m, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 8,51 (d, *J*=5,56 Hz, 1H), 8,39-8,44 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,40 (t, *J*=53.1 Hz, 1H); MS m/e 467,1 (M+H).

Ví dụ 50

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 26



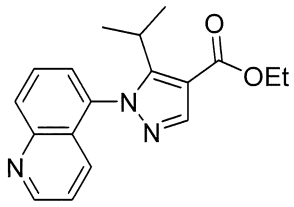
A. Etyl 2-(etoxymetylen)-4-metyl-3-oxopentanoat, 50a



, 50a

Dung dịch bao gồm etyl 4-metyl-3-oxopentanoat (500 mg, 3,16 mmol), trietoxymetan (1,41 mg, 9,48 mmol) và Ac_2O (5 mL) được khuấy ở 130°C trong 16 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 50a (550 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần tinh chế thêm.

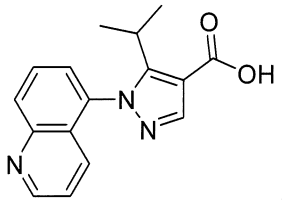
B. Etyl 5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 50b



, 50b

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4-metyl-3-oxopentanoat, 50a (550 mg, 2,57 mmol), 5-hyđrazinylquinolin, 13a (408 mg, 2,57 mmol) và etanol (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (điclometan: metanol = 100:0 đến 90:10) để tạo hợp chất 50b (450 mg, 57%). LCMS (ESI): R_T = 0,75 phút, khối lượng được tính cho $C_{18}H_{19}N_3O_2$, 309,362, m/z được tìm thấy 310,0 $[M+H]^+$. Hợp chất được tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo (95% nước chứa 0,038% TFA (dung môi A) và 5% axetonitril chứa 0,02% TFA (dung môi B), sau đó là građien lên đến 5% dung môi A và 95% dung môi B).

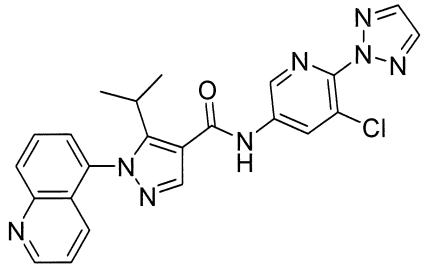
C. Axit 5-Isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 50c



, 50c

Dung dịch gồm etyl 5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 50b (450 mg, 1,46 mmol), LiOH (183 mg, 4,36 mmol) và nước: EtOH (6 mL, 1:2) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch được trung hòa đến khi đạt pH là 7 bằng HCl 4 M chứa nước, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc để tạo hợp chất 50c (280 mg, thô), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS (ESI): R_T = 0,62 phút, khối lượng được tính cho $C_{16}H_{15}N_3O_2$ 281,309, m/z được tìm thấy 282,0 $[M+H]^+$.

D. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 26

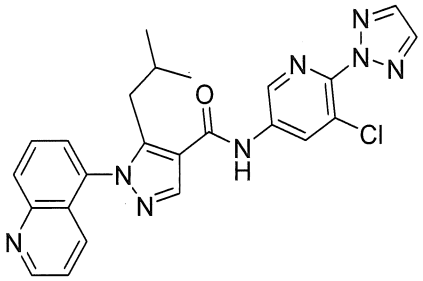


$POCl_3$ (183 mg, 1,19 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 50c (280 mg, 0,995 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (389 mg, 1,99 mmol) và pyriđin (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được đổ vào $NaHCO_3$ (10 mL) chứa nước bão hòa, được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3), được làm khô bằng Na2SO4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo (40% đến 70% (thể tích/thể tích) ACN và nước bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 26. Hợp chất 26 được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 26 (48,60 mg,

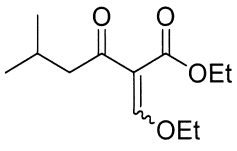
10%). LCMS (ESI): R_T = 4,79 phút, khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}ClN_8O$ 458,903, m/z tìm được 459,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,70 (s, 1H), 9,04 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,83 - 7,82 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 1,28 - 1,13 (m, 6H).

Ví dụ 51

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 16



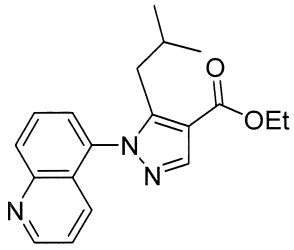
A. Etyl 2-(etoxymetylen)-5-metyl-3-oxopentanoat, 51a



, 51a

Dung dịch bao gồm etyl 5-metyl-3-oxopentanoat (500 mg, 2,90 mmol), trietoxymetan (1,29 mg, 8,71 mmol) và Ac_2O (5 mL) được khuấy ở 130°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 51a (580 mg, 88%), được sử dụng trong bước sau mà không cần tinh chế thêm.

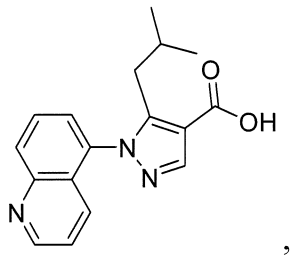
B. Etyl 5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 51b



, 51b

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-5-metyl-3-oxopentanoat, 51a (430 mg, 1,89 mmol), 5-hyđrazinylquinolin, 13a (300 mg, 1,89 mmol) và etanol (10 mL) được hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 51b, sau đó được tinh chế bằng FCC (điclometan: metanol = 100:0 đến 95:5) để tạo hợp chất 51b (330 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22 - 9,15 (m, 1H), 8,49 - 8,41 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 4,29 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,70 - 0,50 (m, 6H).

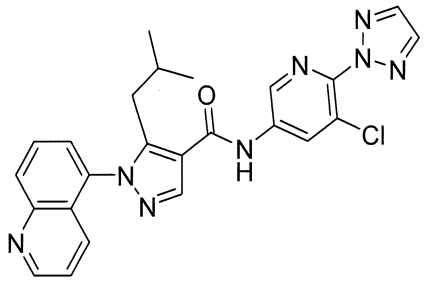
C. Axit 5-isobutyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 51c



, 51c

Dung dịch gồm etyl 5-isobutyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 51b (200 mg, 0,618 mmol), LiOH (77,9 mg, 1,86 mmol) và nước: EtOH (6 mL, 1:2) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa đến khi đạt pH là 7 bằng HCl 4 N chứa nước, được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo hợp chất thô 51c (160 mg), được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần tinh chế thêm.

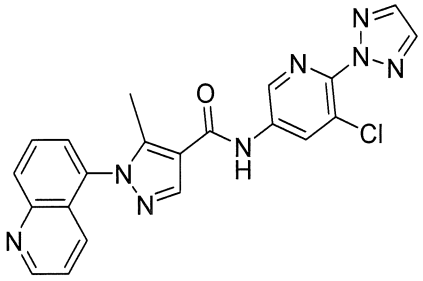
D. N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-isobutyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 16



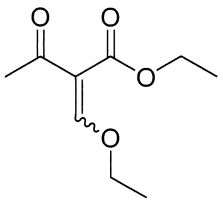
$POCl_3$ (74,8 mg, 0,488 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 5-isopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 51c (140 mg, 0,474 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (87,4 mg, 0,447 mmol) và pyriđin (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được rửa bằng nước (20 mL), được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo (40% đến 70% (thể tích/thể tích) ACN và nước bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 16. Hợp chất 16 được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 16 (24,30 mg, 11%). LCMS (ESI): R_T = 3,66 phút, khối lượng được tính cho $C_{24}H_{21}ClN_8O$ 472,93, m/z tìm được 473,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,63 (br.s., 1H), 9,05 - 9,02 (m, 1H), 8,91 - 8,89 (m, 1H), 8,72 - 8,71 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 - 8,26 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 1H), 0,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ví dụ 52

N-(5-Clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 39



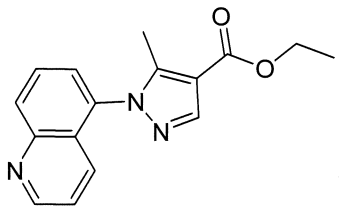
A. Etyl 2-(etoxymetylen)-3-oxobutanoat, 52a



, 52a

Dung dịch bao gồm etyl 3-oxobutanoat (10,0 g, 76,8 mmol), trietylorthoformat (38,3 g, 230 mmol) và anhyđrit axetic (100 mL) được khuấy ở 135°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 52a (21 g, thô), được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,64, 7,61 (s, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 4H), 2,32, 3,38 (s, 3H), 1,40 - 1,27 (m, 6H).

B. Etyl 5-metyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 52b

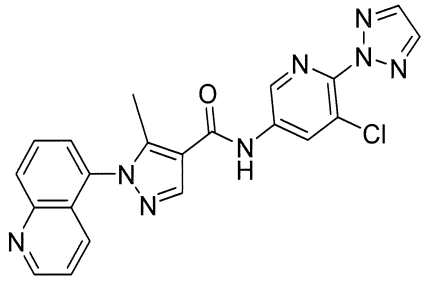


, 52b

Hỗn hợp gồm etyl 2-(etoxymetylen)-3-oxobutanoat, 52a (1,50 g, 8,06 mmol), 5-hyđrazinylquinolin, 13a (1,28 g, 8,06 mmol), trietylamin (0,89 g, 8,86 mmol), và etanol (15 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 2:1 đến 1:2) để tạo hợp chất 52b (520 mg, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 – 8,97 (m, 1H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,40 – 4,34 (m, 2H), 2,38 (s, 3H),

1,43 – 1,39 (m, 3H).

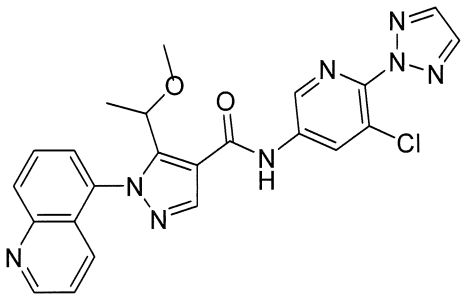
C. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)rimety-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 39



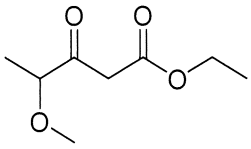
Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (194 mg, 0,990 mmol) và THF (2 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch *t*-BuOK (3,3 mL, 3,3 mmol, 1M trong THF) ở 0°C. Dung dịch gồm etyl 5-metyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 52b (186 mg, 0,660 mmol), và THF (2 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ trước khi dập tắt bằng nước và tách chiết với etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo hợp chất thô 39, sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (33% đến 43% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước bằng 0,05% NH_3) để tạo hợp chất tinh khiết 39. Sản phẩn được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 39 (61,3 mg, 22%). LCMS (ESI): R_T = 4,16 phút, khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850, m/z tìm được 431,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,89 – 7,83 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Ví dụ 53

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(1-metoxyetyl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 35



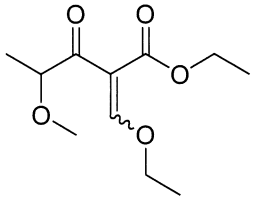
A. Etyl 4-metoxy-3-oxopentanoat, 53a



, 53a

Bis(1*H*-imiđazol-1-yl)metanon (8,57 g, 52,8 mmol) được thêm vào dung dịch gồm axit 2-metoxypropanoic (5,00 g, 48,0 mmol), và THF (100 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Trong một bình riêng, isopropyl magiê clorua (110 mL, 144 mmol, 1,3 M trong THF) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 3-etoxy-3-oxopropanoic (9,52 g, 72,0 mmol), và THF (90 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch này được bổ sung từng giọt vào dung dịch axyl imiđazol ở 0°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng axit xitric chứa nước (25 mL, 10% khối lượng) và được tách chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bởi FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat =10:1) để tạo hợp chất 53a (3,6 g, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,21 – 4,19 (m, 2H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,39 – 3,38 (m, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,29 – 1,26 (m, 6H).

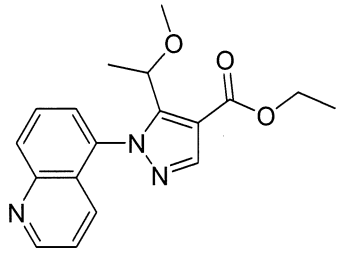
B. Etyl 2-(etoxymetylen)-4-metoxy-3-oxopentanoat, 53b



, 53b

Dung dịch bao gồm 4-metoxy-3-oxopentanoat, 53a (3,60 g, 20,6 mmol), trietylorthoformat (9,19 g, 1,72 mmol) và anhyđrit axetic (30 mL) được khuấy ở 135°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 53b (5,4 g), được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,70(s, 0,5H), 7,58 (s, 0,5H), 4,30 – 4,21 (m, 4H), 3,60 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,35, 3,32 (s, 3H), 1,38 – 1,29 (m, 9H).

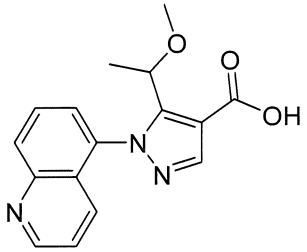
C. Etyl 5-(1-metoxyetyl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-caboxylat, 53c



, 53c

Hỗn hợp gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4-metoxy-3-oxopentanoat, 53b (600 mg, 2,61 mmol), 5-hyđrazinylquinolin, 13a (414 mg, 2,61 mmol), trietylamin (290 mg, 2,87 mmol), và etanol (12 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bằng FCC (điclometan: metanol = 10:1) để tạo hợp chất 53c (300 mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,00 – 8,93 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 5,29 – 5,14 (m, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 2H), 3,33 – 2,91 (m, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36 – 1,27 (m, 3H).

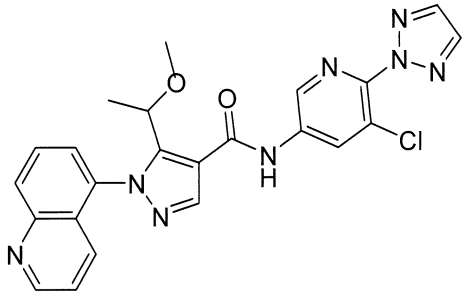
D. Axit 5-(1-metoxyetyl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 53d



, 53d

Hỗn hợp gồm etyl 5-(1-metoxyetyl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-caboxylat, 53c (265 mg, 0,840 mmol), NaOH chứa nước (2,44 mL, 2,44 mmol, 1 M), và etanol (3 mL) được khấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng HCl 1M và được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 53d (120 mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,97 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,37 - 1,29 (m, 3H).

E. N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(1-metoxyetyl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 35

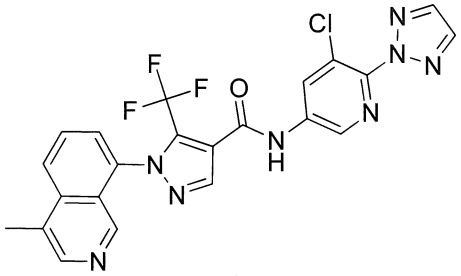


$POCl_3$ (0,1 mL) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 5-(1-metoxyetyl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 53d (120 mg, 0,40 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (78,95 mg, 0,40 mmol), và pyriđin (3 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi dập tắt bằng $NaHCO_3$ $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3), và hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bằng HPLC

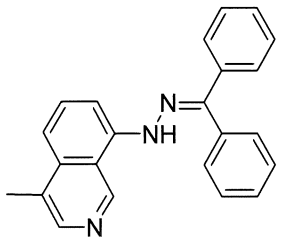
pha đảo (16% đến 46% (thể tích/thể tích) CH_3CN và nước bằng $NH_4HCO_3$0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 35. Hợp chất 35 được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 35 (29,1 mg, 15%). LCMS (ESI): R_T = 4,61 phút, khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}ClN_8O_2$, 474,902, m/z tìm được 475,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,72(s, 0,5H), 10,68(s, 0,5H), 9,08 - 9,01 (m, 1H), 8,79 - 8,78 (m, 1H), 8,50 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 7,94 (s, 2H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 0,5H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 4,41 (q, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 4,30 (q, *J* = 6,4 Hz, 0,6H), 3,54 (s, 1,4H), 3,25 (s, 1,7H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 1,6H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1,4H).

Ví dụ 54

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-metylisoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 33



A. 8-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-4-metylisoquinolin, 54a

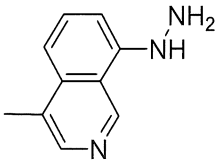


, 54a

Paladi điaxetat (30,3 mg, 0,135 mmol) và binap (84,1 mg, 0,135 mmol) được thêm vào dung dịch gồm 8-bromo-4-metylisoquinolin (300 mg, 1,35 mmol), (điphenylmetylen)hyđrazin (265 mg, 1,35 mmol), natri *tert*-butoxit (389 mg, 4,05 mmol), và 1,4-đioxan (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ

trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 54a, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 54a (250 mg, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,99 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 4H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 3H), 2,67 (s, 3H).

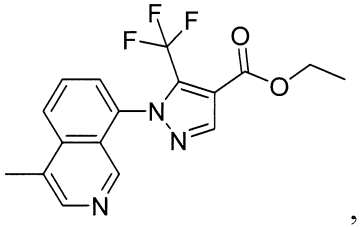
B. 8-hyđrazinyl-4-metylisoquinolin, 54b



, 54b

Dung dịch bao gồm 8-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-4-metylisoquinolin, 54a (250 mg, 0,741 mmol), HCl đậm đặc (4 mL), và EtOH (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được pha loãng với nước (10 mL) và được rửa bằng điclometan (20 mL). Hỗn hợp được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo hợp chất thô 54b (180 mg, thô), được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần tinh chế thêm.

C. Etyl 1-(4-metylisoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 54c

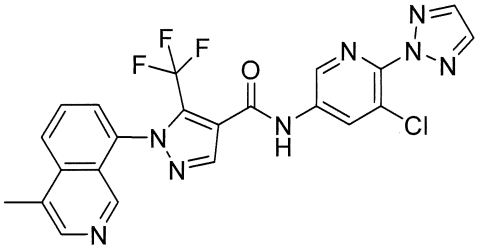


, 54c

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (150 mg, 0,650 mmol), 8-hyđrazinyl-4-metylisoquinolin, 54b (160 mg, 0,650 mmol), trietylamin (132 mg, 1,30 mmol), và etanol (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 54c, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 54c (110 mg, 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 7,6 Hz,

1H), 7,82 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

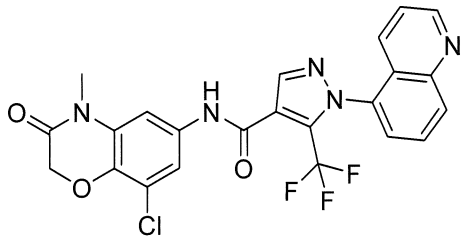
D. N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-metylisoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 33



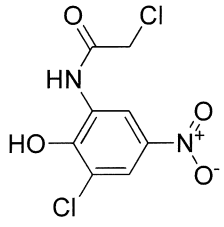
Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (56,0 mg, 0,286 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung vào kali *tert*-butoxit (0,8 mL, 0,8 mmol, 1 M trong THF) ở 0°C, sau đó dung dịch gồm etyl 1-(4-metylisoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 54c (100 mg, 0,286 mmol) và THF (1 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế sử dụng Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 5 µm (45% đến 75% (thể tích/thể tích) ACN và nước bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất tinh khiết 33. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất 33 (31,50 mg, 22%). LCMS (ESI): R_T = 4,46 phút, khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$, 498,848, m/z được tìm thấy 499,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 2,71 (s, 3H).

Ví dụ 55

N-(8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 95



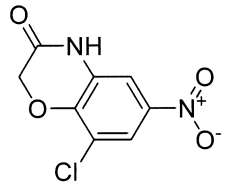
A. 2-clo-*N*-(3-clo-2-hyđroxy-5-nitrophenyl)axetamit, 55a



, 55a

Cloaxetyl clorua (1,98 g, 17,5 mmol) được thêm vào dung dịch của 2-amino-6-clo-4-nitrophenol (3,0 g, 15,9 mmol), trietylamin (3,2 g, 31,8 mmol) trong điclometan (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước (50 mL) và điclometan (50 mL) được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được phân chia và rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên MgSO4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 55a dưới dạng dầu màu vàng (4,0 g, 94,9%), được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần phải tinh chế thêm.

B. 8-clo-6-nitro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 55b

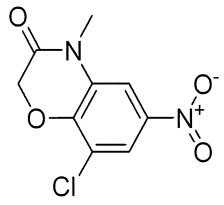


, 55b

Natri metoxit (896,8 mg, 16,6 mmol) được thêm vào dung dịch 2-clo-*N*-(3-clo-2-hyđroxy-5-nitrophenyl)axetamit, 55a (4,0 g, 15,1 mmol) trong metanol (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Nước (150 mL) và điclometan (100 mL) được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được phân chia, rửa với nước muối (100 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 55b dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô

được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =10:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1) để tạo hợp chất 55b dưới dạng chất rắn màu vàng (2,5 g, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 4,84 (s, 2 H), 7,72 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=2,65 Hz, 1 H).

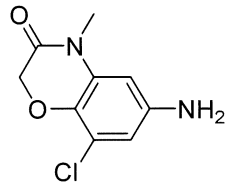
C. 8-clo-4-metyl-6-nitro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 55c



, 55c

Iođometan (931 mg, 6,56 mmol) được thêm vào hỗn hợp 8-clo-6-nitro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 55b (500 mg, 2,19 mmol) và kali cacbonat (1,51 g, 10,94 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 18 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =10:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1) để tạo hợp chất 55c dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 56,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,44 (s, 3 H), 4,85 (s, 2 H), 7,78 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=2,51 Hz, 1 H).

D. 6-amino-8-clo-4-metyl-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 55d

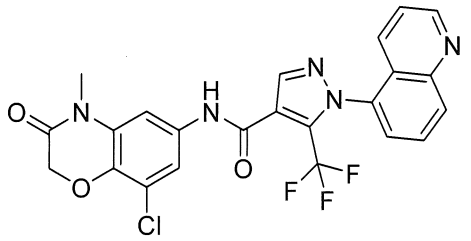


, 55d

Kẽm (804 mg, 12,37 mmol) được thêm vào dung dịch 8-clo-4-metyl-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 55c (300 mg, 1,24 mmol) trong NH_4Cl chứa nước (2 mL) và metanol (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước được thêm vào huyền phù để điều chỉnh độ pH đến 9-10 và hỗn hợp được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit. Bánh lọc được rửa bằng điclometan (30 mL x 3). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 55d dưới dạng

chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =2:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 0:1) để tạo hợp chất 55d dưới dạng chất rắn màu vàng (200 mg, 76,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,31 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 6,23 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 6,42 (d, J=2,43 Hz, 1 H).

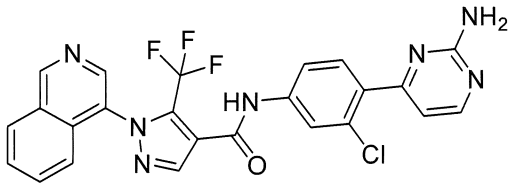
E. N-(8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 95



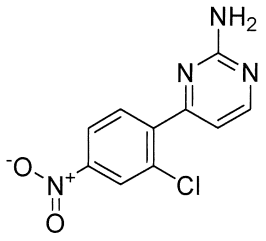
Axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (120 mg, 0,39 mmol), 6-amino-8-clo-4-metyl-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 55d (100 mg, 0,47 mmol), và HATU (223 mg, 0,59 mmol) được hòa tan trong DIPEA (253 mg, 1,96 mmol) và DMF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. NH_4Cl (20 mL) chứa nước bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 95 dưới dạng dầu thô màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (70%/30% đến 40%/60%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 95 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (139 mg, 71%). LCMS (ESI): m/z 501,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,27 (s, 3 H), 4,77 (s, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,31 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 9,04 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

Ví dụ 56

N-(4-(2-aminopyrimiđin-4-yl)-3-clophenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 58



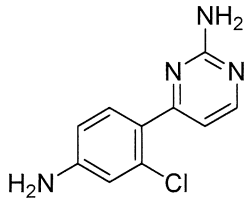
A. 4-(2-clo-4-nitrophenyl)pyrimiđin-2-amin, 56a



, 56a

Hỗn hợp gồm 2-(2-clo-4-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (250 mg, 0,882 mmol), 2-amino-4-clopyrimiđin (126 mg, 0,97 mmol) và xesi cacbonat (862 mg, 2,65 mmol) trong đioxan/nước (4:1) được khuấy ở nhiệt độ phòng. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ được thêm trong điều kiện N_2 ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (50 mL). Dung dịch lọc được rửa bằng nước (10 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100) để tạo hợp chất 56a dưới dạng chất rắn màu vàng (155 mg, 70%). LCMS (ESI): m/z 250,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,17 (br s, 2 H), 6,99 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=8,49, 2,09 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=5,07 Hz, 1 H).

B. 4-(4-amino-2-clophenyl)pyrimiđin-2-amin, 56b

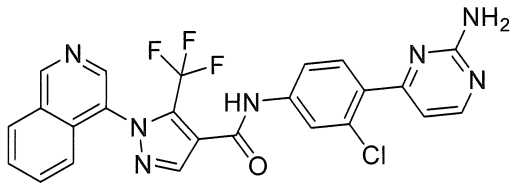


, 56b

4-(2-clo-4-nitrophenyl)pyrimiđin-2-amin, 56a (132 mg, 0,53 mmol), Fe(0) (294 mg, 5,27 mmol), và NH_4Cl (282, 5,27 mmol) được thêm vào hỗn hợp THF (5 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, và tấm này được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được cô đặc đến khô để tạo hợp chất thô 56b dưới dạng dầu màu vàng. Hợp chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 50/50 đến 0/100) để tạo hợp chất 56b dưới dạng chất rắn màu vàng (85 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,76 - 3,88 (m, 2 H), 4,98 (br s, 2 H), 6,57 (dd, J=8,27, 2,32 Hz, 1 H), 6,68 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=5,29 Hz, 1 H).

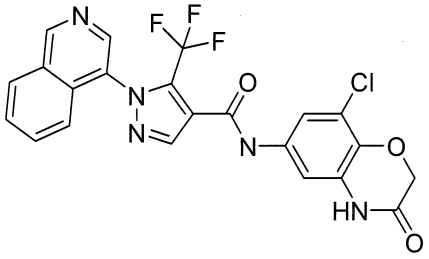
C. *N*-(4-(2-aminopyrimiđin-4-yl)-3-clophenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 58



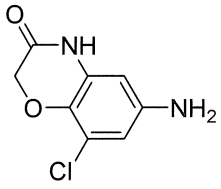
4-(4-amino-2-clophenyl)pyrimiđin-2-amin, 56b (80 mg, 0,36 mmol), axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 4c (111 mg, 0,36 mmol), và HATU (207 mg, 0,54 mmol) được hòa tan trong trietylamin (234 mg, 1,81 mmol) và DMF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. NH_4Cl (20 mL) chứa nước bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 58 dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (82%/18% đến 52%/48%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 58 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (20,1 mg, 11%). LCMS (ESI): m/z 510,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,46 (d, J=6,61 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,83 - 7,89 (m, 2 H), 8,02 - 8,07 (m, 1 H), 8,12 - 8,19 (m, 2 H), 8,39 (d, J=6,62 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,55 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H).

Ví dụ 57

N-(8-clo-3-oxo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 87



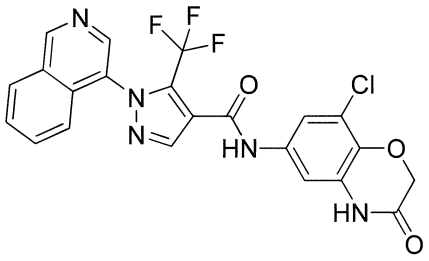
A. 6-amino-8-clo-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 57a



, 57a

Kẽm (0) (426,5 mg, 6,56 mmol) được thêm vào dung dịch 8-clo-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 55b (150 mg, 0,66 mmol) trong NH_4Cl chứa nước (2 mL) và MeOH (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước được thêm vào huyền phù để điều chỉnh độ pH đến 9-10 và hỗn hợp được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit. Bánh lọc được rửa bằng điclometan (30 mL x 3). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 57a dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =2:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 0:1) để tạo hợp chất 57a dưới dạng chất rắn màu vàng (90 mg, 69,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,57 (br s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 6,05 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 6,39 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 7,90 - 8,05 (m, 1 H).

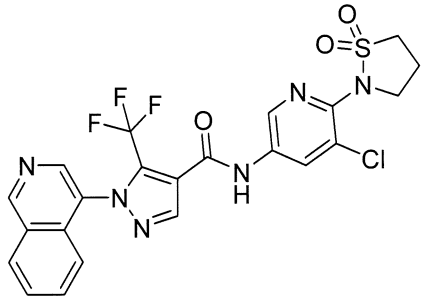
B. *N*-(8-clo-3-oxo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 87



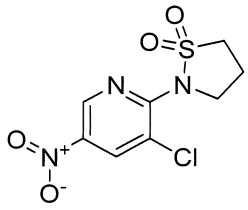
Axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 4c (100 mg, 0,29 mmol), 6-amino-8-clo-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on, 57a (57,1 mg, 0,29 mmol), HATU (164,1 mg, 0,43 mmol) và DIEA (185,9 mg, 1,44 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. NH_4Cl (20 mL) chứa nước bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô 87 dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước (HCl 0,05%), B: MeCN; sau đó: A/B (95%/5% đến 65%/35%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 87 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (54 mg, 38%). LCMS (ESI): m/z 487,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 4,68 (s, 2 H), 7,36 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 1 H), 8,11 - 8,19 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,54 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H).

Ví dụ 58

N-(5-clo-6-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 42



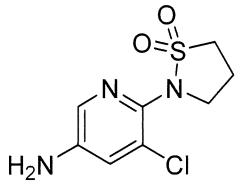
A. 2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)isothiazoliđin 1,1-đioxit, 58a



, 58a

(1*S*,2*S*)-N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (46,1 mg, 0,30 mmol) và đồng iođua (56,3 mg, 0,30 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2,3-điclo-5-nitropyriđin (571 mg, 2,96 mmol), isothiazoliđin 1,1-đioxit (430 mg, 3,55 mmol) và kali cacbonat (817,5 mg, 5,92 mmol) trong đioxan (6 mL) trong điều kiện N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được tách chiết bằng etyl axetat. Các sản phẩm chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 50:50) để tạo hợp chất 58a dưới dạng chất rắn màu trắng (600 mg, 73%).

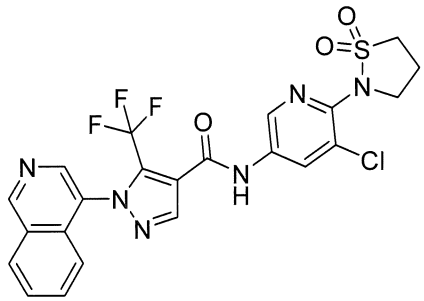
B. 2-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)isothiazoliđin 1,1-đioxit, 58b



, 58b

2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)isothiazoliđin 1,1-đioxit, 58a (600 mg, 2,12 mmol), Fe(0) (967 mg, 17,29 mmol), và NH_4Cl (925 mg, 17,29 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của THF (6 mL), MeOH (3 mL), và nước (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, và tấm này được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được cô đặc đến khô để tạo hợp chất thô 58b dưới dạng dầu màu vàng (530 mg, 99%)

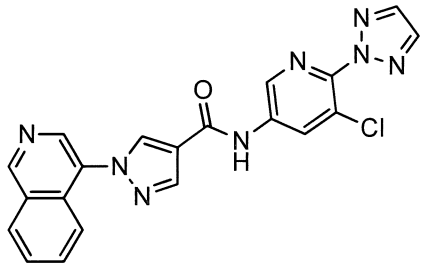
C. *N*-(5-clo-6-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 42



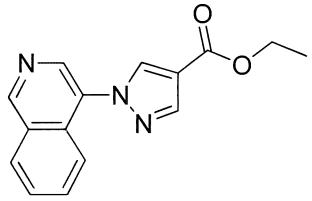
Phosphoryl triclorua (0,052 mL, 0,57 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 4c (60 mg, 0,19 mmol), 2-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)isothiazoliđin 1,1-đioxit, 58b (60,6 mg, 0,245 mmol), và pyriđin (0,091 mL, 1,13 mmol) trong điclometan ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước (10 mL) và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (amoni hyđroxit 0,05% thể tích/thể tích); B MeCN; sau đó: A/B (65%/35% đến 35%/65 %). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 42 dưới dạng chất rắn màu trắng (35,6 mg, 35%). LCMS (ESI): m/z 536,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,53 - 2,60 (m, 2 H), 3,19 (br t, J=7,50 Hz, 2 H), 4,05 (br t, J=6,84 Hz, 2 H), 7,29 (br d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,73 (dt, J=13,40, 6,64 Hz, 2 H), 7,94 (br s, 1 H), 8,09 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,29 (br s, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H).

Ví dụ 59

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 76



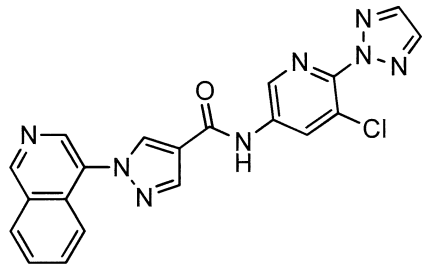
A. Etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 59a



, 59a

Dung dịch gồm etyl 2-formyl-3-oxopropanoat (90,5 mg, 0,628 mmol), 4-hyđrazinylisoquinolin, 4a (100 mg, 0,628 mmol) và 2-propanol (2 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 80:20) để tạo hợp chất 59a (140 mg, 84%). LCMS (ESI): R_T = 0,70 phút, khối lượng được tính cho $C_{15}H_{13}N_3O_2$, 267,283, m/z được tìm thấy 268,0 $[M+H]^+$.

B. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 76

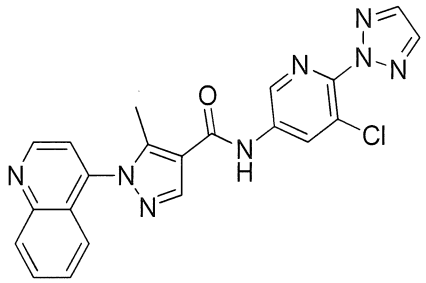


Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (87,8 mg, 0,449 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung vào kali *tert*-butoxit 1 M trong THF (1,35 mL, 1,35 mmol) ở 0°C, sau đó dung dịch gồm etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 59a (120 mg, 0,449 mmol) và THF (1 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều

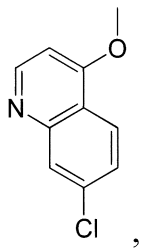
kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) ACN và H_2O bằng NH_3 0,05%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 76 (69,3 mg, 36%). LCMS (ESI): R_T = 4,36 phút, khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823, m/z tìm được 416,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (br.s., 1H), 9,52 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 1H).

Ví dụ 60

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 64



A. 7-clo-4-metoxyquinolin, 60a

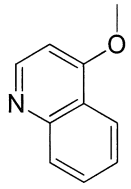


, 60a

4,7-đicloquinolin (6,00 g, 30,3 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch gồm natri metoxit (1,80 g, 33,3 mmol) và metanol (60 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ trước khi dập tắt bằng nước và tách chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bởi FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 2:1 đến 1:2) để tạo hợp chất 60a (4,1 g, 70%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,73

(d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

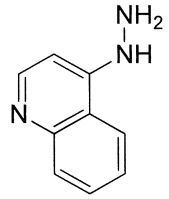
B. 4-metoxyquinolin, 60b



, 60b

Hỗn hợp gồm 7-clo-4-metoxyquinolin, 60a (4,10 g, 21,1 mmol), Pd/C khô (400 mg, 10% khối lượng, 0,377 mmol), và metanol (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong điều kiện H_2 (15 psi). Hỗn hợp được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, và tấm này được rửa bằng metanol (50 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được hòa tan trong $NaHCO_3$ chứa nước (80 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bởi FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:3) và được tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo (10% đến 40% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng NH_3 0,05%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 60b (1,1 g, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 6,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

C. 4-hyđrazinylquinolin, 60c

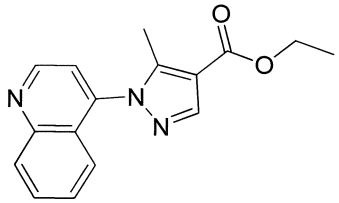


, 60c

Hỗn hợp gồm 4-metoxyquinolin, 60b (1,00 g, 6,28 mmol), hyđrazin hyđrat (10 mL, 85% khối lượng), và etanol (5 mL) được hồi lưu trong 16 giờ. Sau đó etanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp chứa nước thu được được lọc để tạo hợp chất 60c (713 mg, 71%), được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H).

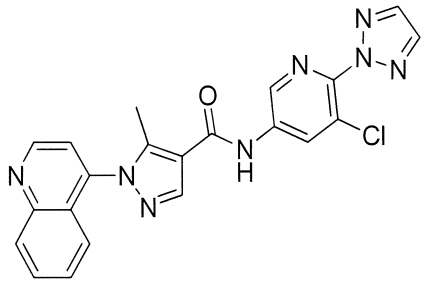
D. Etyl 5-metyl-1-(quinolin-4-yl)-1H-pyrazol-4-caboxylat, 60d



, 60d

Hỗn hợp gồm etyl 2-(etoxymetylen)-3-oxobutanoat, 52a (418 mg, 2,25 mmol), 4-hyđrazinylquinolin, 60c (220 mg, 1,12 mmol), và etanol (8 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 2:1) để tạo hợp chất 60d (320 mg, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

E. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 64

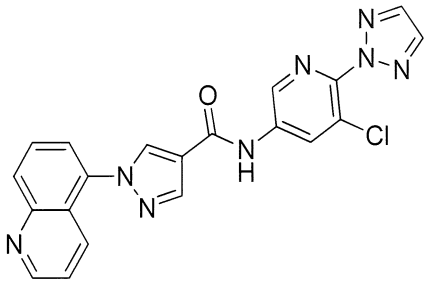


Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (229 mg, 1,17 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch *t*-BuOK (3,2 mL, 3,2 mmol, 1M trong THF) ở 0°C. Sau đó dung dịch gồm etyl 5-metyl-1-(quinolin-4-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 60d (300 mg, 1,07 mmol), và THF (1 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ trước khi dập tắt bằng nước và tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp

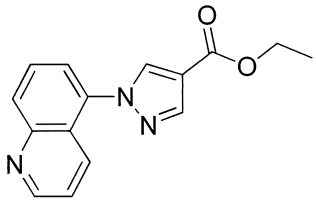
sản phẩm tách chiết được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng NH_3 0,05%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 64 (153 mg, 33%). LCMS (ESI): R_T = 4,52 phút, khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850, m/z tìm được 431,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 9,14 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,78 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ví dụ 61

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 60



A. Etyl 1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 61a

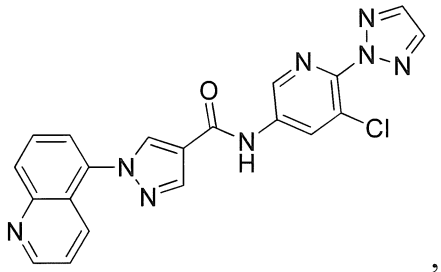


, 61a

Đồng(II) axetat (1,43 g, 7,88 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm etyl 1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (368 mg, 2,63 mmol), axit quinolin-5-ylboronic (500 mg, 2,89 mmol), rây phân tử (4 A, 30 mg), pyriđin (624 mg, 7,88 mmol), pyriđin 1-oxit (750 mg, 7,88 mmol), và DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện O_2 (áp suất không khí là 1 atm., trong bình cầu) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Dung dịch lọc được rửa bằng nước (100 mL x 2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 61a (160 mg, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 4H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

B. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 60

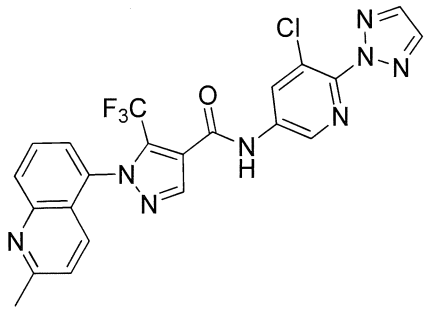


, Hợp chất 60

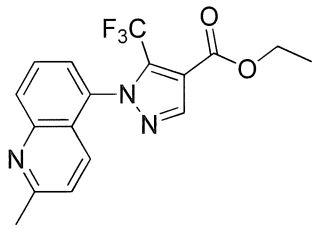
Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (102 mg, 0,524 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung vào kali *tert*-butoxit 1 M trong THF (1,57 mL, 1,57 mmol) ở 0°C, sau đó dung dịch gồm etyl 1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 61a (140 mg, 0,524 mmol) và THF (1 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) ACN và H_2O bằng NH_3 0,05%). Các phần cất tinh khiết được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo hợp chất 60 (104,50 mg, 49%). LCMS (ESI): R_T = 4,01 phút, khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823, m/z tìm được 417,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,68 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 61

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 37



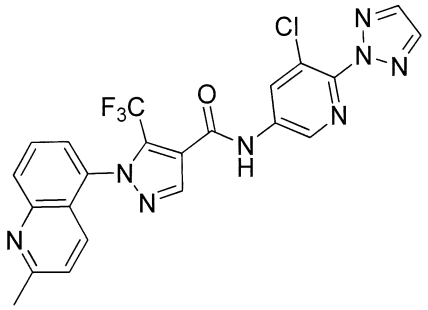
A. Etyl 1-(2-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 61a



, 61a

Hỗn hợp của 5-clo-2-metylquinolin (200 mg, 1,12 mmol), hyđrazin hyđrat (0,111 mL, 98%, 2,25 mmol), paladi(II)(pi-xinamyl) clorua đime (16 mg, 0,030 mmol), *N*-[2-(đi-1-ađamantylphosphino)phenyl]morpholin (42 mg, 0,090 mmol), natri *tert*-butoxit (216 mg, 2,25 mmol), và toluen (11 mL, 0,1 M, 1,1 mmol) được sủi bọt bằng Argon trong 1 phút, được bịt kín, và khuấy ở 100°C trong 2,5 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng và xử lý bằng etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (270 mg, 1,13 mmol) trong một phần trong điều kiện không khí. Phản ứng sau đó được bịt kín trong điều kiện không khí và được khuấy ở 100°C trong 40 phút, sau đó ở 90°C trong 20 giờ nữa trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo dầu màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 40: 60) để tạo hợp chất 61a (210 mg, 16%). LCMS (ESI): R_T = 0,75 phút, khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3, m/z tìm được 350,0 $[M+H]^+$.

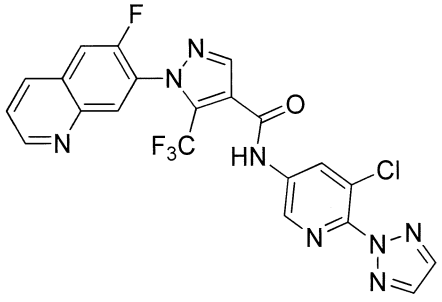
B. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 37



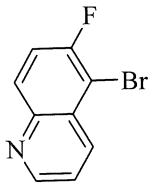
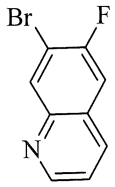
Etyl 1-(2-metylquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 61a (210 mg, 0,180 mmol) trong THF (1 mL) và 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (117 mg, 0,601 mmol) trong THF (1 mL) được thêm vào huyền phù kali *tert*-butoxit (101 mg, 0,902 mmol) trong THF (3 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ trước khi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo chất rắn màu vàng, sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (42% đến 72% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_3 0,05%) từ 42% đến 72%, thể tích/thể tích) và được đông khô để tạo hợp chất 37 (12,0 mg, 13%). LCMS (ESI): R_T = 4,34 phút, khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$, 498,093, m/z được tìm thấy, 499,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (br s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,92 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 2,72 (s, 3H).

Ví dụ 62

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-floquinolin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 67

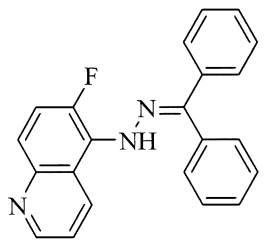
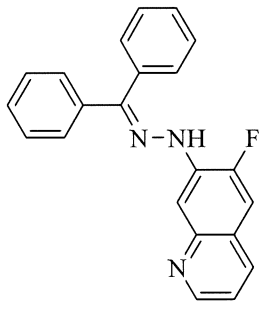


A. 5-bromo-6-floquinolin, 62a và 7-bromo-6-floquinolin, 62a-1


, 62a 
, 62a-1

Nước (11,38 mL) được thêm vào dung dịch gồm 3-bromo-4-floanilin (10 g, 53 mmol), natri 3-nitrobenzensulfonat (21 g, 95 mmol), và propan-1,2,3-triol (14 g, 0,15 mol). Hỗn hợp thu được được xử lý cẩn thận bằng H_2SO_4 cô đặc (21,1 mL), sau đó được gia nhiệt đến 150°C và khuấy trong 2 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được trung hòa cẩn thận bằng 5 N natri hyđroxit, được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, và tấm này được rửa bằng điclometan (50 mL). Hỗn hợp thu được được tách chiết bằng điclometan (100 mL x 3) và hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 3:1) để tạo các hợp chất 62a và 62a-1 (9,5 g, 80%). LCMS (ESI): R_T = 0,64, 0,68 phút, khối lượng được tính cho C_9H_5BrFN 224,96, m/z tìm được 227,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 - 8,87 (m, 2H), 8,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,60 - 7,42 (m, 4H).

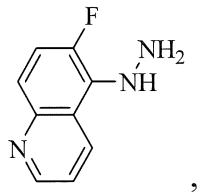
B. 5-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-6-floquinolin, 62b và 7-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-6-floquinolin, 62b-1


, 62b 
, 62b-1

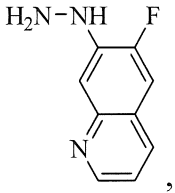
Hỗn hợp 5-bromo-6-floquinolin, 62a và 7-bromo-6-floquinolin, 62a-1 (10 g, 22 mmol), (điphenylmetylen)hyđrazin (4,3 g, 22 mmol), 2,2′-bis(điphenylphosphino)-1,1′-binaphtyl (1,4 g, 2,2 mmol), palađi(II) axetat (0,50 g,

2,2 mmol), *t*-BuONa (6,4 g, 66 mmol), và 1,4-đioxan (150 mL) được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (30 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được thêm vào nước (30 mL). Hỗn hợp thu được được tách chiết với etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 3:1) để tạo các hợp chất 62b và 62b-1 (5 g, 33%). LCMS (ESI): R_T = 0,68 phút, khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}FN$ 341,13, m/z được tìm thấy 341,9 [M+H]+.

C. 6-flo-5-hyđrazinylquinolin, 62c và 6-flo-7-hyđrazinylquinolin, 62c-1



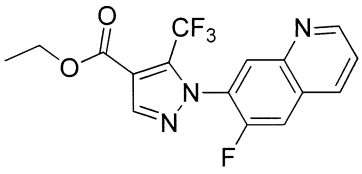
, 62c



, 62c-1

HCl đậm đặc (10 mL) được thêm vào dung dịch gồm 5-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-6-floquinolin, 62bvà 7-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-6-floquinolin, 62b-1 (5,0 g, 7,3 mmol) và EtOH (3 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được xử lý bằng nước (30 mL) và tách chiết bằng điclometan (30 mL x 3). Pha nước được ba zơ hóa bằng NaOH 5 M đến khi đạt pH là 12. Huyền phù được lọc và các chất rắn thu được được rửa bằng nước (20 mL) và được làm khô trong môi trường áp suất giảm để tạo các hợp chất 62c và 62c-1 (1,2 g, 46%). LCMS (ESI): R_T = 1,24 min, khối lượng được tính cho $C_9H_8FN_3$177,07, m/z được tìm thấy 178,1 [M+H]+.

D. Etyl 1-(6-floquinolin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 62d

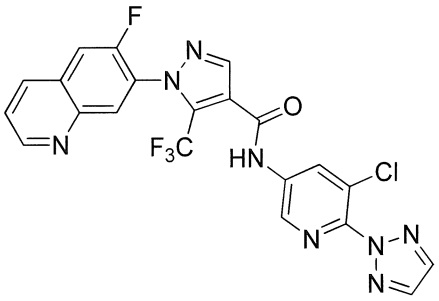


, 62d

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (1,79 g,

7,45 mmol), 6-flo-5-hyđrazinylquinolin và 6-flo-7-hyđrazinylquinolin, 62c và 62c-1 (1,10 g, 6,21 mmol) và etanol (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 3:1) để tạo hợp chất tiêu đề (1,3 g, 59%). LCMS (ESI): R_T = 3,90 phút, khối lượng được tính cho $C_{16}H_{11}F_4N_3O_2$ 353,08, m/z tìm được 353,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,30 - 8,18 (m, 3H), 7,65 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 4,2, 8,4 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

E. *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-floquinolin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 67

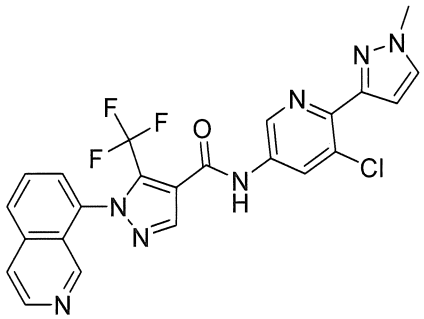


Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (249 mg, 1,27 mmol) và THF (1 mL), và dung dịch gồm etyl 1-(6-floquinolin-7-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 62d (300 mg, 0,849 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung vào dung dịch gồm kali *tert*-butoxit (2,55 mL, 2,55 mmol, 1 M trong THF) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được thêm nước (5 mL) và chiết tách bằng etyl axetat (15 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (35% đến 55% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng NH_4HCO_3 10 mM) và được đông khô để tạo hợp chất 67 (70,7 mg, 17%). LCMS (ESI): R_T = 5,05 phút, khối lượng được tính cho $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,07, m/z được tìm thấy 502,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

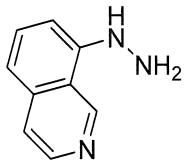
DMSO-d_6) δ 10,81 (br.s., 1H), 9,06 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 3H), 7,76 (dd, J = 4,2, 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 63

N-(5-clo-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 21



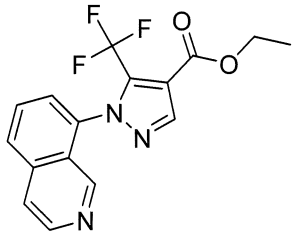
A. 8-hyđrazinylisoquinolin, 63a



, 63a

Dung dịch natri nitrit (3,1 g, 44,7 mmol) trong nước (5 mL) dưới 0°C được thêm vào dung dịch đang được khuấy của isoquinolin-8-amin (4,3 g, 29,8 mmol) trong HCl đậm đặc (43 mL, 215 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và dung dịch thiếc clorua (16,8 g, 74,6 mmol) trong HCl đậm đặc (8 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh để đạt độ pH bằng 12-14 bằng dung dịch natri hyđroxit chứa nước 20%. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến etyl axetat/methnol = 90:10) để tạo hợp chất 63a (2,83 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

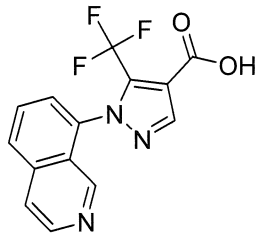
B. Etyl 1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 63b



, 63b

Hỗn hợp gồm 8-hyđrazinylisoquinolin, 63a (2,83 g, 17,8 mmol), và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (5,12 g, 21,3 mmol) trong etanol (42 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch thu được được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất 63b dưới dạng chất rắn màu vàng (3,14 g, 53%). MS m/e 335,9 (M+H).

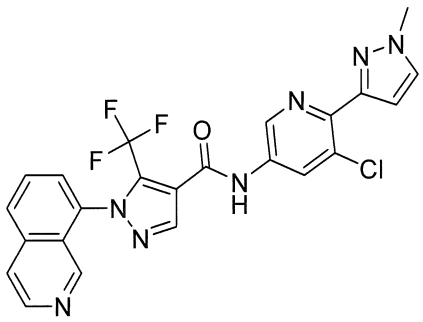
C. Axit 1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 63c



, 63c

NaOH (375 mg, 9,4 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl 1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 63b (3,14 g, 9,4 mmol) trong metanol (5 mL) và nước (15 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 63c dưới dạng chất rắn màu vàng (3,093 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,77 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,53 - 8,37 (m, 3H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 8,11 (d, J=7,1 Hz, 1H).

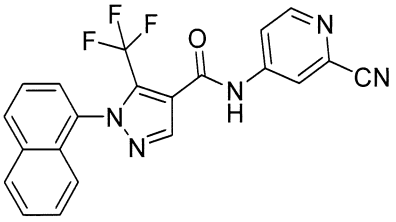
D. *N*-(5-clo-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 21



$POCl_3$ (102,9 mg, 0,67 mmol) được bổ sung từng giọt vào axit 1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-caboxylic, 63c (95 mg, 0,29 mmol), 5-clo-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-amin, 8a (60 mg, 0,29 mmol) và pyriđin (132,7 mg, 1,7 mmol) trong điclometan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa với nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo hợp chất 21 dưới dạng chất rắn màu trắng (55 mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,02 (s, 1H), 8,82 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,77 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). MS m/e 498,1 (M+H).

Ví dụ 64

N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(naphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 1

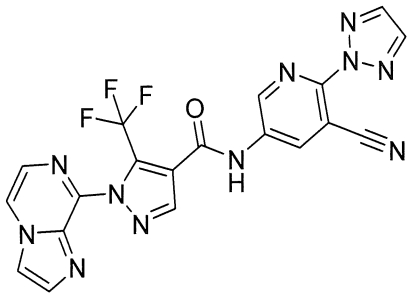


$POCl_3$ (0,3 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch gồm axit 1-(naphtalen-1-

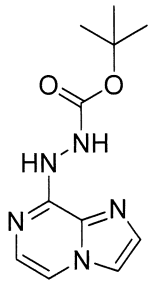
yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic 2b (150 mg, 0,490 mmol), 4-aminopicolinonitril (64,2 mg, 0,539 mmol) và pyriđin (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (40% đến 70% (thể tích/thể tích) ACN và H_2O bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất 1. Hợp chất 1 được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm (101,30 mg, 51%). LCMS (ESI): R_T = 5,45 phút, khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}F_3N_5O$ 407,348, m/z tìm được 408,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,31 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ 65

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 103



A. *tert*-Butyl 2-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)hyđrazin-1-cacboxylat, 65a

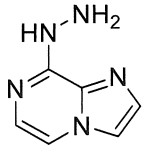


, 65a

8-cloimiđazo[1,2-a]pyrazin (400 mg, 2,6 mmol) và*tert*-butyl hyđrazincacboxylat (516,4 g, 3,9 mmol) được hòa tan trong THF (8 mL), natri hyđroxit (312,5 mg, 7,8 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong

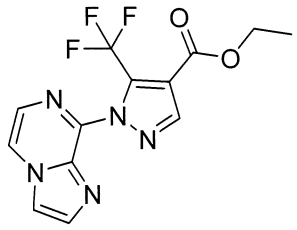
16 giờ. NH_4Cl (10 mL) chứa nước bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu đen. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat từ 100/0 đến 30/70). Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 65a dưới dạng chất rắn màu vàng (220 mg, 28%). LCMS (ESI): m/z 250,1 $[M+H]^+$.

B. 8-hyđrazinylimiđazo[1,2-a]pyrazin, 65b


, 65b

tert-butyl 2-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)hyđrazin-1-cacboxylat, 65a (220 mg, 0,72 mmol) được cho tạo huyền phù trong điclometan (5 mL) và HCl/đioxan (10 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 1 giờ, sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 65b dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

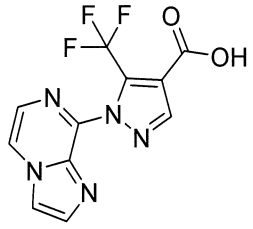
C. Etyl 1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 65c


, 65c

8-hyđrazinylimiđazo[1,2-a]pyrazin, 65b (160 mg, 1,1 mmol) và trietylamin (325,6 mg, 3,2 mmol) được hòa tan trong etanol (3 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (515,3 mg, 2,15 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo chất rắn thô màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat từ 100/0 đến 20/80). Dung môi được cô đặc

trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 65c dưới dạng dầu màu vàng (160 mg, 41%). LCMS (ESI): m/z 326,0 $[M+H]^+$.

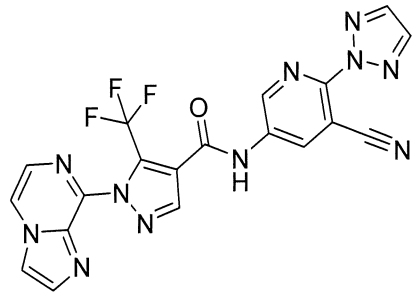
D. Axit 1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 65d



, 65d

Lithi hyđroxit monohyđrat (183,4 mg, 4,4 mmol) được thêm vào etyl 1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 65c (160 mg, 0,44 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo chất rắn thô màu vàng, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (160 mg).

E. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 103

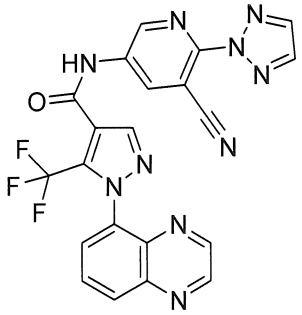


$POCl_3$ (59,1 mg, 0,39 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 65d (115 mg, 0,39 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (47,9 mg, 0,26 mmol) và pyriđin (91,5 mg, 1,2 mmol) trong điclometan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa với nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu

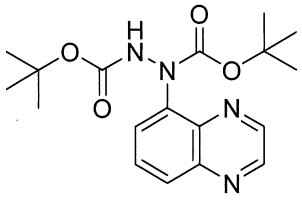
vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo hợp chất 103 dưới dạng chất rắn màu trắng (5 mg, 4%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 9,04 (br s, 1H), 8,89 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,86 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,50 - 8,43 (m, 2H), 8,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 2H). LCMS (ESI): m/z 465,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinoxalin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 105



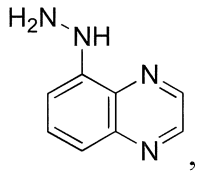
A. đi-*tert*-butyl 1-(quinoxalin-5-yl)hyđrazin-1,2-đicacboxylat, 66a



, 66a

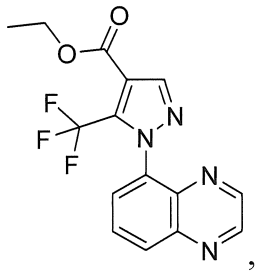
5-bromoquinoxalin (300 mg, 1,44 mmol) và đi-tert-butyl hyđrazin-1,2-đicacboxylat (500 mg, 2,15 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL). CuI (27,5 mg, 0,14 mmol) và K_3PO_4 (609,3 mg, 2,87 mmol) được bổ sung vào và được tẩy bằng N-2, xyclohexan-1,3-điamin (32,8 mg, 0,29 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 1ă0°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 50:50), và các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 66a dưới dạng dầu màu nâu (0,3 g, 58%). LCMS (ESI): m/z 383,0 $[M+H]^+$.

B. 5-hyđrazinylquinoxalin, 66b


, 66b

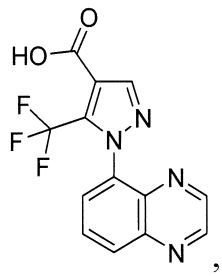
Đi-*tert*-butyl 1-(quinoxalin-5-yl)hyđrazin-1,2-đicacboxylat, 66a (300 mg, 0,48 mmol) trong HCl trong đioxan (10 mL) được trộn ở 28°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 66b.

C. Etyl 1-(quinoxalin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 66c


, 66c

5-hyđrazinylquinoxalin, 66b (200 mg, 1,0 mmol) được hòa tan trong etanol (5 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (336,4 mg, 1,53 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50), và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 66c dưới dạng dầu màu vàng (155 mg, 26%). LCMS (ESI): m/z 336,9 $[M+H]^+$.

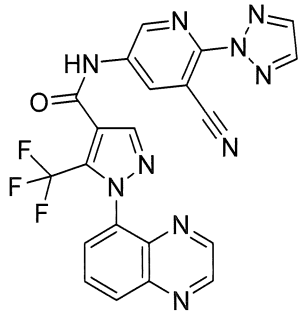
D. Axit 1-(quinoxalin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 66d


, 66d

Lithi hyđroxit monohyđrat (92 mg, 2,2 mmol) được thêm vào etyl 1-

(quinoxalin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 66c (125 mg, 0,37 mmol) và được khuấy ở 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (95 mg).

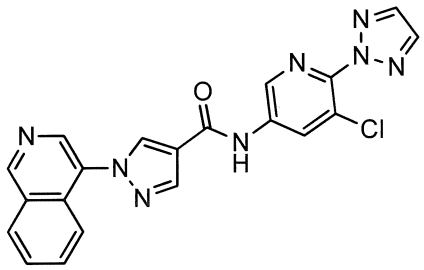
E. *N*-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinoxalin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 105



$POCl_3$ (92,5 mg, 0,60 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(quinoxalin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 66d (56,2 mg, 0,30 mmol), 5-amino-2-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (100 mg, 0,30 mmol) và pyriđin (119 mg, 1,5 mmol) trong điclometan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 2). Hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa với nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo hợp chất 105 dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,04 - 8,11 (m, 1 H), 8,19 - 8,23 (m, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,39 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,87 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,97 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 9,05 - 9,12 (m, 2 H), 11,29 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 477,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67

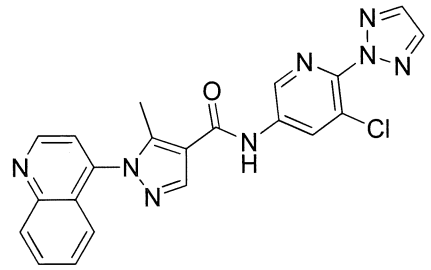
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 76



Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (87,8 mg, 0,449 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung vào kali *tert*-butoxit 1 M trong THF (1,35 mL, 1,35 mmol) ở 0°C, sau đó dung dịch gồm etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 59a (120 mg, 0,449 mmol) và THF (1 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) ACN và H_2O bằng NH_3 0,05%) và làm đông khô để tạo hợp chất 76 (69,3 mg, 36%). LCMS (ESI): R_T = 4,36 phút, khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823, m/z tìm được 416,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,74 (br.s., 1H), 9,52 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 1H)

Ví dụ 68

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-metyl-1-(quinolin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 64

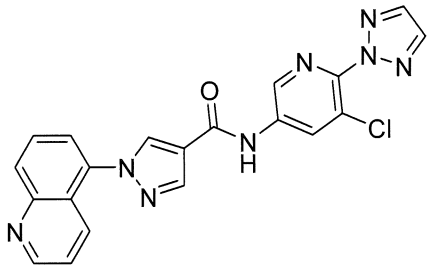


Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (229 mg, 1,17 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch *t*-BuOK (3,2 mL, 3,2 mmol, 1M trong THF) ở 0°C. Sau đó dung dịch gồm etyl 5-metyl-1-(quinolin-4-yl)-

1H-pyrazol-4-cacboxylat, 60d (300 mg, 1,07 mmol), và THF (1 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ trước khi dập tắt bằng nước và tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo cặn, sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng NH_3 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất 64(153 mg, 33%). LCMS (ESI): R_T = 4,52 phút, khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850, m/z tìm được 431,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,66 (s, 1H), 9,14 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,78 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ví dụ 69

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 60

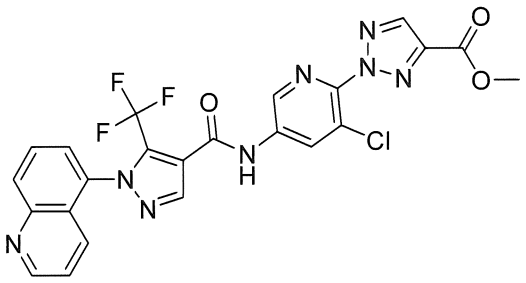


Dung dịch gồm 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (102 mg, 0,524 mmol) và THF (1 mL) được bổ sung vào kali *tert*-butoxit 1 M trong THF (1,57 mL, 1,57 mmol) ở 0°C, sau đó dung dịch gồm etyl 1-(quinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat, 61a (140 mg, 0,524 mmol) và THF (1 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) ACN và H_2O bằng NH_3 0,05%) để tạo hợp chất 60 (104,50 mg, 49%). LCMS (ESI): R_T = 4,01 phút, khối

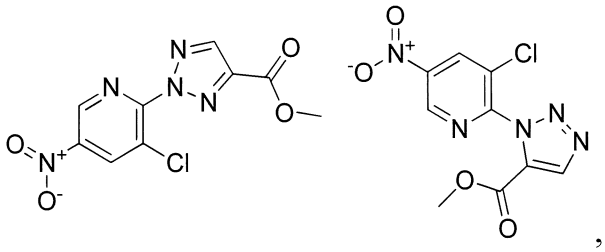
lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823, m/z tìm được 417,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ 70

Metyl 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, hợp chất 108



A. Hỗn hợp của hợp chất metyl 1-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat với metyl 2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, 70a

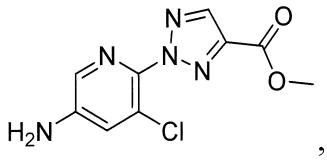


, 70a

Kali cacbonat (7249,14 mg, 52,45 mmol) được thêm vào dung dịch 2,3-điclo-5-nitropyriđin (7249,14 mg, 17,48 mmol) và metyl 1h-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (2000 mg, 15,76 mmol) trong MeCN (20 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ/etyl axetat=100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat=40:60). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới

dạng chất rắn màu vàng.

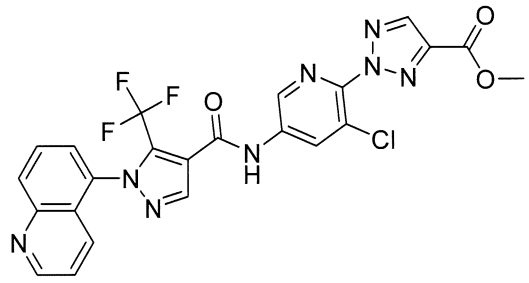
B. Metyl 2-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, 108b



, 108b

Hỗn hợp của metyl 1-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat và metyl 2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (2500 mg, 4,41 mmol) được thêm vào dung dịch của Fe (1230 mg, 22,04 mmol) và NH_4Cl (1178 mg, 22,04 mmol) trong THF (10 mL)/ nước (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (50 X 2 mL). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô để tạo hợp chất thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ/etyl axetat=50:50 đến ete dầu mỏ/etyl axetat=0:100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 3,98 (s, 3 H), 4,17 (br s, 2 H), 7,17 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

C. Metyl 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, hợp chất 108

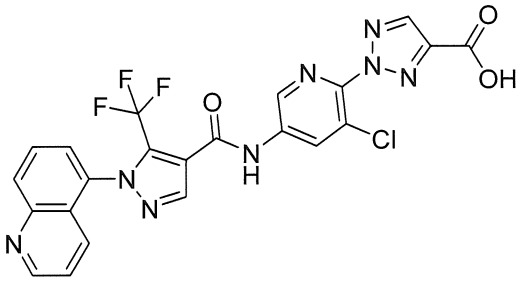


Axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (240,87 mg, 0,77 mmol), metyl 2-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (200 mg, 0,79 mmol), $POCl_3$ (142,24 mg, 0,93 mmol) được hòa tan trong DCM (8 mL), và pyriđin (183,44 mg, 2,32 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ, $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc

được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo dầu màu nâu, được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ: etyl axetat = 50:50 đến ete dầu mỏ: etyl axetat = 0:100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,90 - 7,99 (m, 2 H), 8,32 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,71 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,05 (dd, J=3,97, 1,54 Hz, 1 H), 11,32 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z M+1: 543,2.

Ví dụ 109

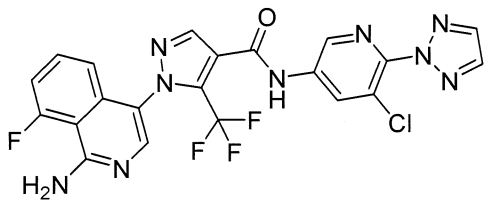
Axit 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic, hợp chất 109



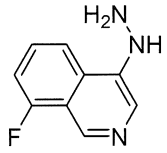
NaOH (63,528 mg, 1,588 mmol) được thêm vào dung dịch của metyl 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, hợp chất 108 (445 mg, 0,794 mmol) trong EtOH/H_2O=1:1 (5 mL) được phản ứng ở 18°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, dung dịch HCl 1M được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên ~5 và tạo thành chất rắn. Chất rắn được thu thập để tạo sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,90 - 7,99 (m, 2 H), 8,32 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=11,47 Hz, 2 H), 8,70 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,05 (dd, J=3,97, 1,54 Hz, 1 H), 11,34 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z M+1: 542,9.

Ví dụ 110

1-(1-amino-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 110



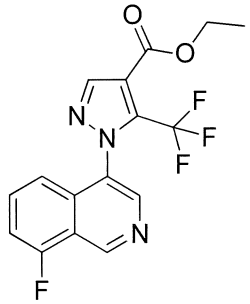
A. 8-flo-4-hyđrazinylisoquinolin, 110a



, 110a

Hỗn hợp của paladi(II) (pi-xinamyl) (103,14 mg, 0,20 mmol) clorua đime và N-[2-(đi-1-ađamantylphosphino) phenyl] morpholin (184,6 mg, 0,40 mmol) trong đioxan (20 mL) được hút chân không bằng argon (4x). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. 4-bromo-8-floisoquinolin (900 mg, 3,98 mmol) và tBuONa (765,27 mg, 7,96 mmol) được thêm vào hỗn hợp và được tẩy bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng hyđrazin (398,63 mg, 7,96 mmol) qua ống tiêm và được tẩy bằng argon (4 lần). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu.

B. Etyl 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 110b

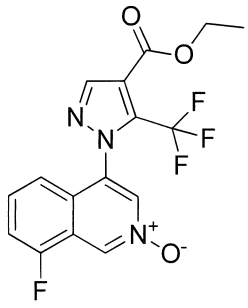


, 110b

8-flo-4-hyđrazinylisoquinolin (700 mg, 3,95 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (1423,34 mg, 5,93 mmol) trong EtOH (15 mL) được phản ứng ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ: etyl axetat =

100:0 đến ete dầu mỏ: etyl axetat = 80:20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 353,9.

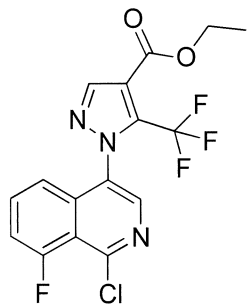
C. 4-(4-(etoxycacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-8-floisoquinolin 2-oxit, 110c



, 110c

m-CPBA (700 mg, 3,95 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (800 mg, 2,25 mmol) trong DCM (10 mL) được phản ứng ở 30°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được thêm vào 40 mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, được chiết xuất bằng 50 mL CH_2Cl_2, lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ/ etyl axetat = 100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 50:50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 370,0.

D. Etyl 1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 110d

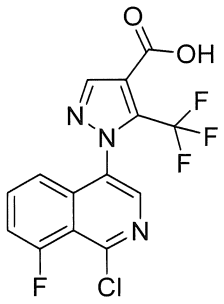


, 110d

$POCl_3$ (5 mL) được thêm vào dung dịch 4-(4-(etoxycacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol- 1-yl)-8-floisoquinolin 2-oxit, (720 mg, 1,95 mmol) trong $CHCl_3$

(15 mL) được phản ứng ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được thêm vào 30 mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, được tách chiết bằng 30 mL CH_2Cl_2, lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ/ etyl axetat = 100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 85:15). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI) m/z M+1: 388,0.

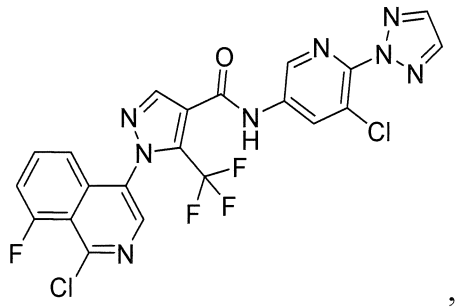
E. Axit 1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 110e



, 110e

LiOH (70,415 mg, 2,940 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (240 mg, 0,59 mmol) trong THF/H_2O=1:1 (10 mL) được phản ứng ở 23°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, dung dịch HCl 1M được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên ~5 và EtOAc (30mL x 3) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 359,9.

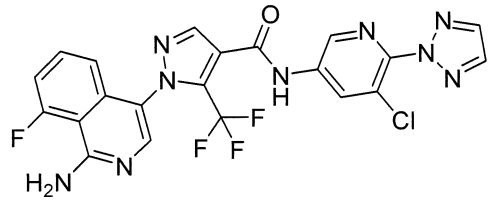
F. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 110f



, 110f

Axit 1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (210 mg, 0,22 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (107,93 mg, 0,55 mmol), $POCl_3$ (96,69 mg, 0,63 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL), và pyriđin (124,7 mg, 1,58 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ, $NaHCO_3$ (10 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (15 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 536,9.

G. 1-(1-amino-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 110

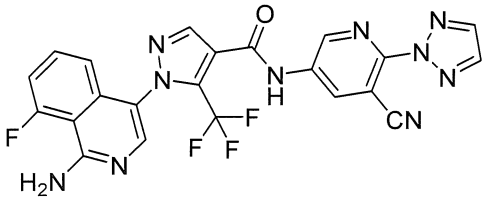


N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (200 mg, 0,18 mmol) trong NH_3. H_2O (12 mL) được phản ứng ở 80°C trong 16 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (77% đến 57% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05% và làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (29 mg, 31,5%). LCMS (ESI) m/z M+1: 518,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,77 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J=12,92, 7,91 Hz, 1 H), 7,81 - 7,91 (m,

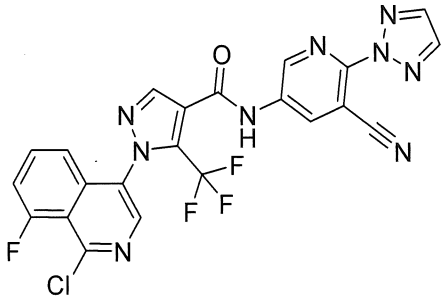
1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,89 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 11,36 (s, 1 H).

Ví dụ 111

1-(1-amino-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 111



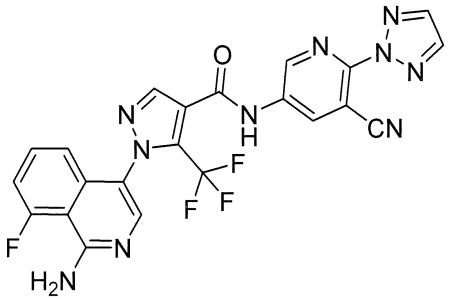
A. 1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-caboxamit, 111a



, 111a

Axit 1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, hợp chất 110e (230 mg, 0,588 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (109,474 mg, 0,588 mmol), $POCl_3$ (108,195 mg, 0,706 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL), và pyriđin (139,537 mg, 1,764 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ, $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (15 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo dầu thô màu nâu, được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10:1 đến etyl axetat). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI) m/z M+1: 528,1

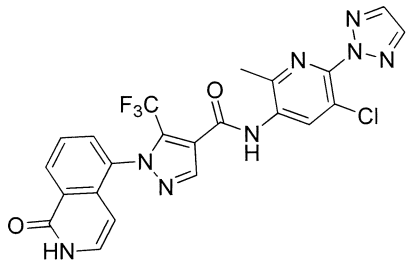
B. 1-(1-amino-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 111



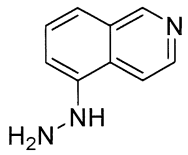
1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (140 mg, 0,262 mmol) trong NH_3. H_2O (10 mL) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (83% đến 53% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05% và làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (50,0 mg, 37,6%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,79 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=12,92, 7,91 Hz, 1 H), 7,90 (td, J=8,16, 5,27 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,15 (d, J=2,26 Hz, 1 H). LCMS (ESI) m/z M+1: 508,9. 11,51 (s, 1 H).

Ví dụ 112

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 112



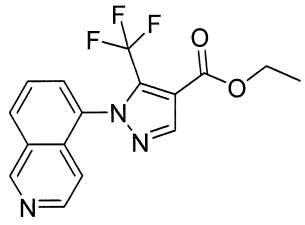
A. 5-hyđrazinylisoquinolin, 112a



, 112a

Dung dịch natri nitrit (21,5 g, 312,1 mmol) trong H_2O (85 mL) dưới 0°C được thêm vào dung dịch đang được khuấy của isoquinolin-5-amin (30 g, 208,1 mmol) trong HCl đậm đặc (300 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và dung dịch thiếc(II) clorua đã loại nước (117,4 g, 520,2 mmol) được hòa tan trong HCl đặm đặc (55 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh lên pH là 12-14 bằng natri hyđroxit chứa nước 20%. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (27 g, hiệu suất 81,5%).

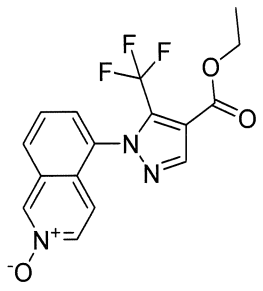
B. Etyl 1-(isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 112b



, 112b

Dung dịch gồm 5-hyđrazinylisoquinolin (27 g, 169,6 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (40,7 g, 169,6 mmol) trong EtOH (300 mL) được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Dung dịch thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=100:0 đến 70:30). Dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (22 g, hiệu suất 38,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 336,0.

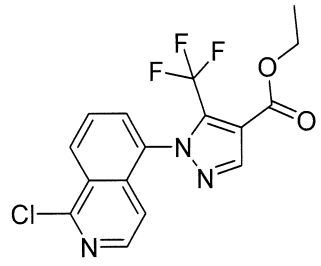
C. 5-(4-(etoxycacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit, 112c



, 112c

mCPBA (4,63 g, 26,8 mmol) được thêm vào dung dịch được làm nguội (0°C) của etyl 1-(isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (3 g, 8,95 mmol) trong DCM (40 mL) trong 10 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được phép khuấy qua đêm. Dung dịch được rửa hai lần bằng dung dịch chứa nước bán bão hòa của natri bisfulfit (100 mL) để khử chất oxy hóa dư. Hỗn hợp sau đó được rửa hai lần bằng kali cacbonat chứa nước bán bão hòa (100 mL), và nước muối (100 mL). Sản phẩm tách chiết được làm khô bằng magiê sulfat, được lọc và được cô đặc để tạo dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat từ 100/0 đến 20/80). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (2 g, hiệu suất 63,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 351,9.

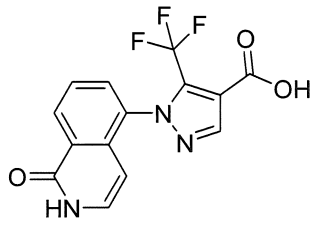
D. Etyl 1-(1-cloisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 112d



, 112d

Dung dịch gồm $POCl_3$ (16,6 g, 108,2 mmol) và 5-(4-(etoxycacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit (19 g, 54,1 mmol) trong $CHCl_3$ (40 mL) được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Dung dịch thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=100:0 đến 70:30). Dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (12 g, hiệu suất 60,0%). LCMS (ESI) m/z M+1: 369,9

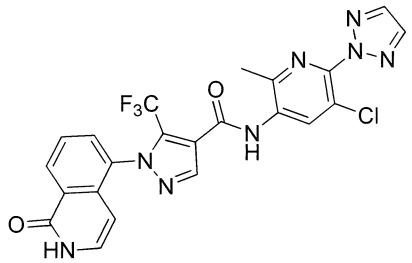
E. Axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 112e



, 112e

Hỗn hợp etyl 1-(1-cloisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (12 g, 32,546 mmol) trong HCl đậm đặc (20 mL) được khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (11 g, hiệu suất 83%). LCMS (ESI) m/z M+H: 324,1.

F. N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 112

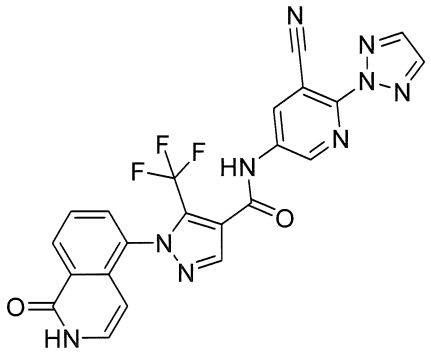


$POCl_3$ (5,26 g, 30,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch axit 1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (7,0 g, 17,2 mmol), 5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (3,96 g, 18,9 mmol) trong pyriđin (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, 50 mL $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL) được thêm vào hỗn hợp, được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (500 mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô bằng MgSO4, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (5% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được cô đặc đến khô để tạo hợp chất tiêu đề (5,7 g, hiệu suất 64,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 515,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 5,67 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J=7,17, 5,84 Hz, 1 H), 7,66 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=7,61, 0,99 Hz, 1 H), 8,14

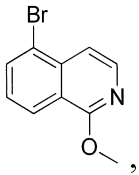
- 8,20 (m, 2 H), 8,43 (t, J=3,97 Hz, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H), 11,61 (br d, J=5,29 Hz, 1 H).

Ví dụ 113

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 113



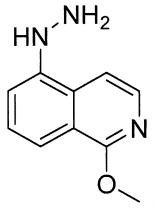
A. 5-bromo-1-metoxyisoquinolin, 113a



, 113a

Iođometan (9,50 g, 66,95 mmol) được thêm vào dung dịch 5-bromoisoquinolin-1(2H)-on (5 g, 22,32 mmol), Ag_2CO_3 (18,46 g, 66,95 mmol) trong CH_3CN (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng etyl axetat (100 mL x 3). Dung dịch lọc được thu thập và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100:1 đến 10:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 113a (2 g, hiệu suất 37,6%) dưới dạng dầu màu trắng.

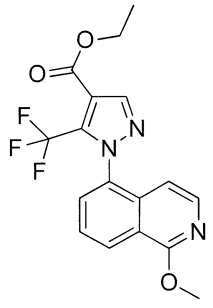
B. 5-hyđrazinyl-1-metoxyisoquinolin, 113b



, 113b

Hỗn hợp của {Pd(xinamyl)Cl}$_2$ (217,607 mg, 0,420 mmol) và Mor-DalPhos (389,476 mg, 0,840 mmol) trong đioxan (60 mL) được tẩy bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. Hợp chất 113a (2 g, 8,401 mmol) và t-BuONa (1612,896 mg, 16,801 mmol) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp đó được tẩy bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng hyđrazin hyđrat (858,230 mg, 16,801 mmol) qua ống tiêm. Phản ứng được tẩy bằng argon (4 lần). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng etyl axetat (50 mL x 3). Dung dịch lọc được thu thập và được cô đặc để thu hợp chất thô 113b (1,6 g) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

C. Etyl 1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 113c

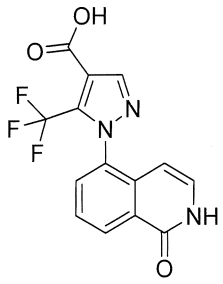


, 113c

Dung dịch của 5-hyđrazinyl-1-metoxyisoquinolin, hợp chất 113b (1,6 g, 8,46 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3- oxobutanoat (3,05 g, 12,68 mmol), trietylamin (2,562 g, 25,368 mmol) trong EtOH (50 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100:0 đến 10:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 113c (2,2 g, hiệu suất 71,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (ESI) m/z M+1: 365,9.

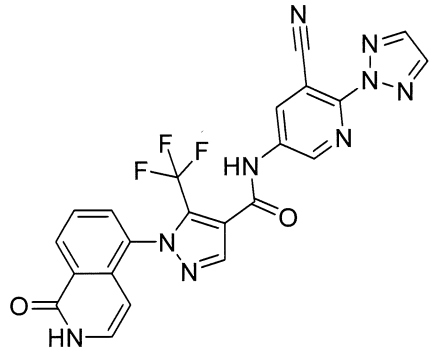
D. Axit 1-(1-hyđroxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 113d



, 113d

Etyl 1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, hợp chất 113c (1 g, 2,74 mmol) được thêm vào HCl (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 3 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất 113d (530 mg, hiệu suất 55,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) m/z M+H: 323,9.

E. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 113

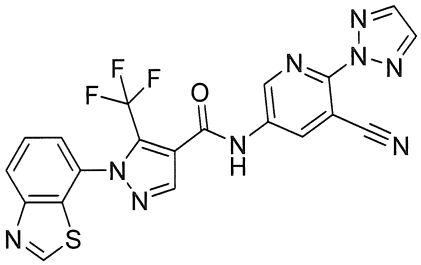


Axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, hợp chất 113d (170 mg, 0,37 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (69,15 mg, 0,37 mmol), pyriđine (0,15 mL, 1,86 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (0,14 mL, 1,49 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp

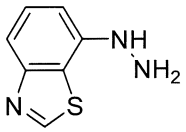
suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (46 mg, 24,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 491,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,62 (1 H, br d, J=5,51 Hz), 11,30 (1 H, s), 9,06 (1 H, d, J=2,65 Hz), 8,85 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J=7,94 Hz), 8,29 (2 H, s), 7,89 - 7,98 (1 H, m), 7,66 (1 H, t, J=7,94 Hz), 7,28 (1 H, dd, J=7,28, 6,17 Hz), 5,64 (1 H, d, J=7,28 Hz).

Ví dụ 114

1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 114



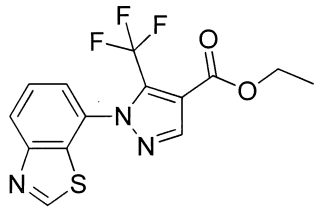
A. 7-hyrazinylbenzo[d]tiazol, 114a



, 114a

7-bromobenzo[d]tiazol (300 mg, 1,40 mmol), paladi(II) (pi-xinamyl) clorua đime (36,3 mg, 0,07 mmol), N-[2-(đi-1-ađamantylphosphino)phenyl]morpholin (64,97 mg, 0,14 mmol) và natri tert-butoxit (269,35 mg, 2,80 mmol) được hòa tan trong đioxan (20 mL) trong áp suất không khí có N_2. Hyđrazin hyđrat (140,30 mg, 2,80 mmol) được thêm vào và được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng 10 mL etyl axetat. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (200 mg, 86,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

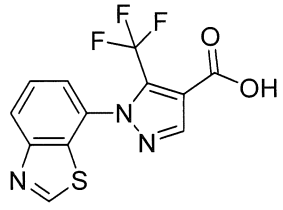
B. etyl 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 114b



, 114b

7-hyđrazinylbenzo[d]tiazol (200 mg, 1,21 mmol) được hòa tan trong etanol (5 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (436,11 mg, 1,82 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30) để tạo hợp chất tiêu đề (195 mg, 43,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 342,0.

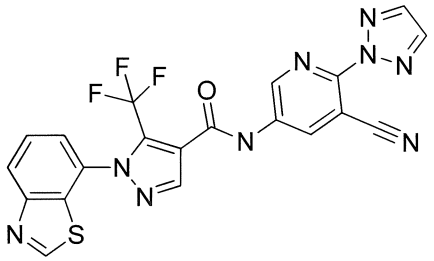
C. Axit 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 114c



, 114c

Etyl 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (195 mg, 0,53 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và nước (10 mL) natri hyđroxit (31,64 mg, 0,79 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khi đạt pH=5 bằng HCl (2 N), được tách chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề thô (140 mg, 81,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 313,9.

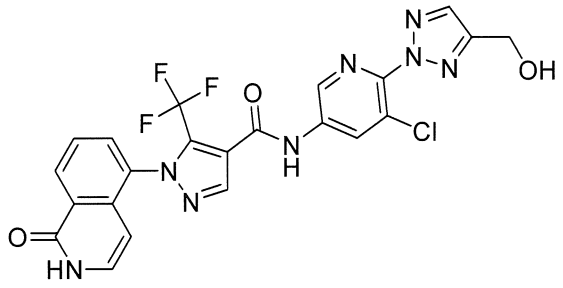
D. 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 114



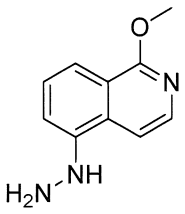
Axit 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (140 mg, 0,37 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (81,71 mg, 0,44 mmol), pyriđin (173,59 mg, 2,20 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (224,33 mg, 1,46 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ. $NaHCO_3$ (40 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (40 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, được tinh chế bằng HPLC điều chế (25% đến 55% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (49,0 mg, 27,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 481,9. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 11,52 (s, 1H), 9,00 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (dd, J=1,4, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,28 (dd, J=1,3, 4,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,6, 4,4 Hz, 1H).

Ví dụ 115

N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 115



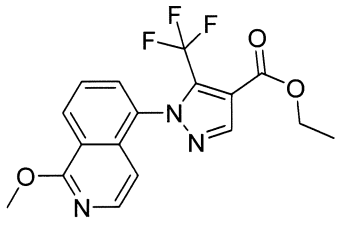
A. 5-hyđrazinyl-1-metoxyisoquinolin, 115a



, 115a

Hỗn hợp của {Pd(xinamyl)Cl}$_2$ (457 mg, 0,88 mmol) và Mor-DalPhos (818 mg, 1,76 mmol) trong đioxan (50 mL) được hút chân không bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. 5-bromo-1-metoxyisoquinolin (4,2 g, 17,6 mmol) và natri *tert*-butoxit (3,39 g, 35,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp đó được hút chân không bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng hyđrazin (1,77 g, 35,3 mmol) qua ống tiêm. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 2 giờ. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng etyl axetat (200 mL) và làm khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm (3,4 g).

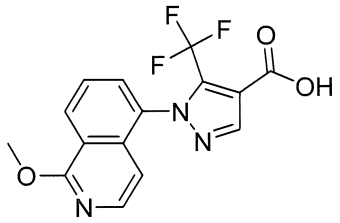
B. etyl 1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 115b



, 115b

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (8,89 g, 37,0 mmol), 5-hyđrazinyl-1-metoxyisoquinolin (3,4 g, 18,5 mmol), và etanol (200 mL) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng (5,4 g, 80%).

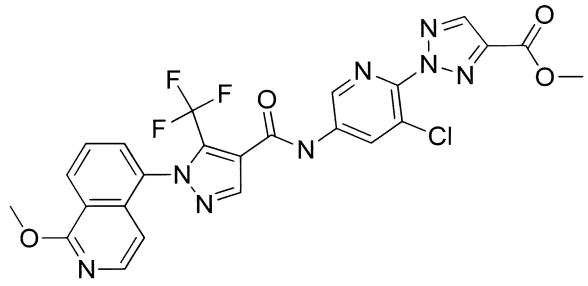
C. Axit 1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 115c



, 115c

Natri hyđroxit (1,15 g, 28,7 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl 1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (3,0 g, 8,2 mmol) trong THF/H_2O (2:1, 15 mL), và hỗn hợp được gia nhiệt ở 23°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, dung dịch HCl 1M được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên ~5 và hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (30mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (2,5 g, hiệu suất 90,3%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 338,0.

D. metyl 2-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-caboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, 115d

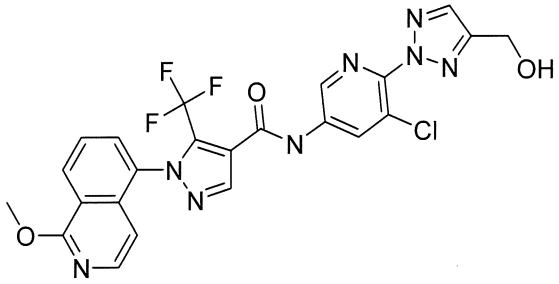


, 115d

Axit 1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (1000 mg, 2,97 mmol), metyl 2-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (827,30 mg, 3,26 mmol), $POCl_3$ (545,58 mg, 3,56 mmol) được hòa tan trong DCM (6 mL), và pyriđin (703,63 mg, 8,90 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ, $NaHCO_3$ (10 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (15 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ: etyl axetat = 50:50 đến ete dầu mỏ: etyl axetat = 0:100). Các phần cất mong muốn được

thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 573,1.

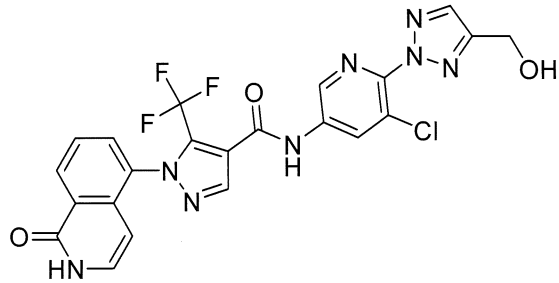
E. N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 115e



, 115e

Metyl 2-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (250 mg, 0,38 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) ở 0°C, $LiAlH_4$ (49,85 mg, 1,31 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (80 uL) được thêm vào hỗn hợp ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. NaOH (80 uL, 15% trong nước) được thêm vào hỗn hợp ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Nước (240 uL) được thêm vào hỗn hợp ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. $MgSO_4$ được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu (200 mg, 86,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 545,0.

C. N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 115

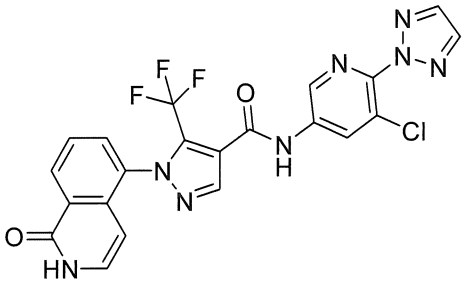


N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (200 mg, 0,33 mmol), và HCl đậm đặc (4 mL) được thêm i-PrOH (8 mL), được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn

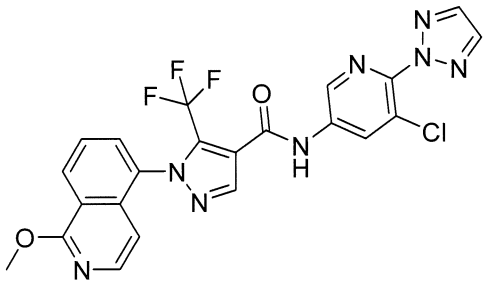
hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, được tinh chế bằng HPLC điều chế (75% đến 45% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (108 mg, 62,4%). LCMS (ESI) m/z M+1: 530,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,63 (s, 2 H), 5,63 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J=7,39, 5,84 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,42 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,63 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,81 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 11,62 (br d, J=5,95 Hz, 1 H).

Ví dụ 116

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-hyđroxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamt, hợp chất 116



A. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 116a

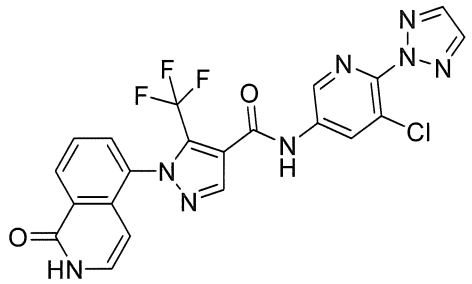


, 116a

Axit 1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (200 mg, 0,587 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (117,16 mg, 0,60 mmol), $POCl_3$ (108,05 mg, 0,71 mmol) được hòa tan trong DCM (8 mL), và pyriđin (139,35 mg, 1,76 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong

1 giờ, $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, được tinh chế bằng HPLC điều chế (50% đến 20% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (142 mg, 46,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 514,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,10 (s, 3 H), 6,56 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H), 8,06 (d, J=6,39 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=5,95 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,45 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,66 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H).

B. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-hyđroxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamt, hợp chất 116

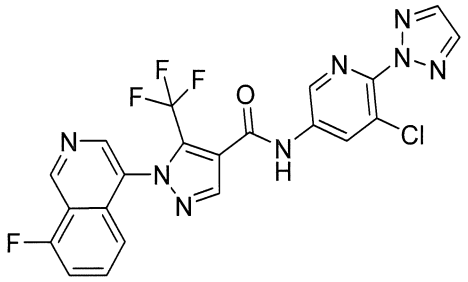


N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamt (70 mg, 0,14 mmol), và HCl đậm đặc (4 mL) được thêm i-PrOH (8 mL), được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu thô màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (84% đến 54% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (47 mg, 69,4%). LCMS (ESI) m/z M+1: 500,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,63 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=7,17, 6,06 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,41 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,82 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H), 11,62 (br d, J=5,73 Hz, 1 H).

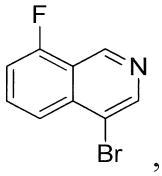
Ví dụ 117

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 117



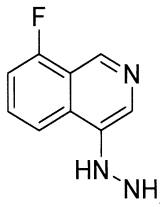
A. 4-bromo-8-floisoquinolin, 117a



, 117a

1-bromopyroliđin-2,5-đion (604,78 mg, 3,40 mmol) và (E)-3,3'-(điazen-1,2-điyl)bis(2-metylpropanenitril) (55,8 mg, 0,34 mmol) được thêm vào dung dịch 8-floisoquinolin (0,5 g, 3,40 mmol) trong CCl_4 (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/ etyl axetat = 1:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (0,21 g, 27,1%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 225,9. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 9,44 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 7,93 (1 H, br d, J=8,38 Hz), 7,74 (1 H, td, J=7,94, 5,51 Hz), 7,27 - 7,36 (1 H, m).

B. 8-flo-4-hyđrazinylisoquinolin, 117b

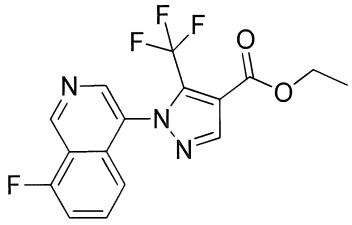


, 117b

Paladi(II) (pi-xinamyl) clorua đime (23,81 mg, 0,046 mmol) và 4-(2-(đi((3S,5S,7S)-ađamantan-1-yl)phosphino)phenyl)morpholin (42,62 mg, 0,092 mmol) được thêm vào đioxan (8 mL), ngay sau khi được hút chân không bằng N_2. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong N_2 trong 10 phút. Sau đó, được đổ natri 2-

metylpropan-2-olat (176,69 mg, 1,84 mmol) và 4-bromo-8-floisoquinolin (210 mg, 0,92 mmol), được bịt kín và hút chân không bằng N_2. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng hyđrazin hyđrat (92,04 mg, 1,84 mmol) qua ống tiêm. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong môi trường N_2 trong 1,5 giờ, sau đó được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng (260 mg). Hỗn hợp được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

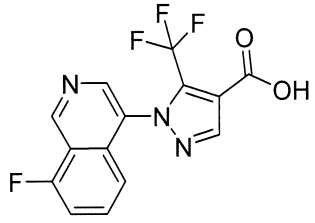
C. Etyl 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 117c



, 117c

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (1,762 g, 7,34 mmol), 8-flo-4-hyđrazinylisoquinolin (260 mg, 1,47 mmol) và etanol (10 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100/0 đến 70/30) để tạo hợp chất tiêu đề (0,22 g, 42,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 354,0.

D. Axit 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 117d

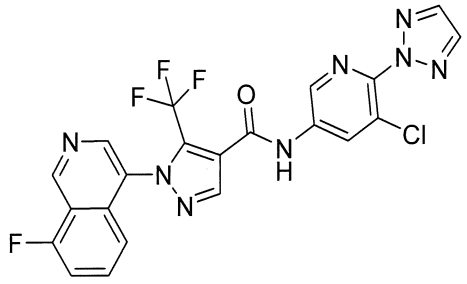


, 117d

Natri hyđroxit (37,36 mg, 0,93 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (220 mg, 0,62 mmol) trong THF/H_2O=3:1(12 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và 20 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được axit hóa bằng clohyđric 1M đến khi đạt độ pH=5 và được tách chiết bằng etyl

axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ khan và lọc. Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (160 mg, 79,0%).

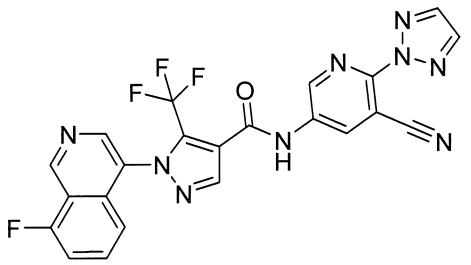
E. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 117



Axit 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (80 mg, 0,25 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (48,12 mg, 0,25 mmol), pyriđin (0,10 mL, 1,23 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (0,090 mL, 0,98 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (43% đến 73% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (35 mg, 28,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 502,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,33 (1 H, s), 9,73 (1 H, s), 8,93 (1 H, s), 8,85 (1 H, d, J=1,98 Hz), 8,67 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,65 (1 H, s), 8,17 (2 H, s), 7,90 - 7,98 (1 H, m), 7,69 (1 H, dd, J=10,36, 8,38 Hz), 7,12 (1 H, d, J=8,60 Hz).

Ví dụ 118

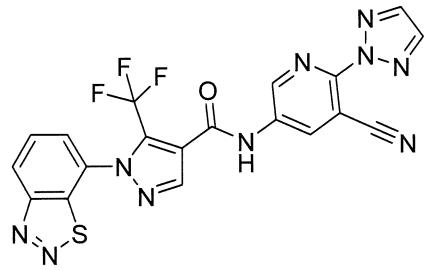
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 118



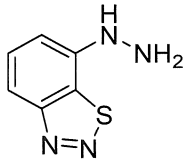
Axit 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (80 mg, 0,25 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (45,8 mg, 0,25 mmol), pyriđin (0,10 mL, 1,23 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (0,090 mL, 0,98 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (43% đến 63% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (36 mg, 29,1%). LCMS (ESI) m/z M+1: 493,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,40 (1 H, s), 9,73 (1 H, s), 9,09 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,93 (1 H, s), 8,87 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,65 (1 H, s) 8,29 (2 H, s), 7,89 - 7,99 (1 H, m), 7,64 - 7,72 (1 H, m), 7,12 (1 H, d, J=8,38 Hz).

Ví dụ 119

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 119



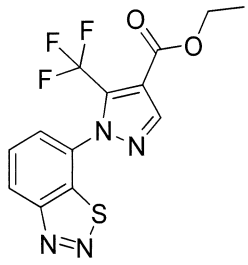
A. 7-hyđrazinylbenzo[d][1,2,3]tiađiazol, 119a



, 119a

Dung dịch natri nitrit (1,37 g, 19,85 mmol) trong H_2O (20 mL) dưới -20°C được thêm vào dung dịch đang được khuấy của benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-amin (2 g, 13,23 mmol) trong HCl (6 N, 50 mL) ở -10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau đó được làm nguội đến -20°C, thiếc(II) clorua đã loại nước (5,97 g, 26,45 mmol) được thêm từng phần vào hỗn hợp và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ba zơ hóa bằng NaOH 3 M và hỗn hợp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (200 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo chất rắn thô màu nâu (2,5 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) m/z M+1: 167,1.

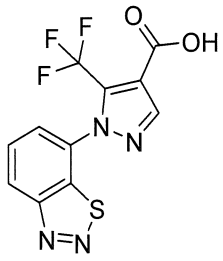
B. Etyl 1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-caboxylat, 119b



, 119b

7-hyđrazinylbenzo[d][1,2,3]tiađiazol (2,5 g, 5,71 mmol) được hòa tan trong etanol (30 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (3,28 g, 13,64 mmol) được thêm vào và được khuấy ở 70°C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 85/15) để tạo hợp chất tiêu đề (1,2 g, 61,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 342,9.

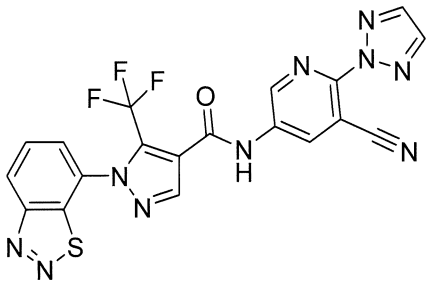
C. Axit 1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 119c



, 119c

Etyl 1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (1,2 g, 3,51 mmol) được hòa tan trong THF (8 mL) và nước (8 mL). Lithi hyđroxit (251,87 mg, 10,52 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khi đạt pH=5 bằng HCl (2N), được tách chiết bằng CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 60 mLx 5). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề thô (900 mg, 81,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 315,1.

D. 1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 119

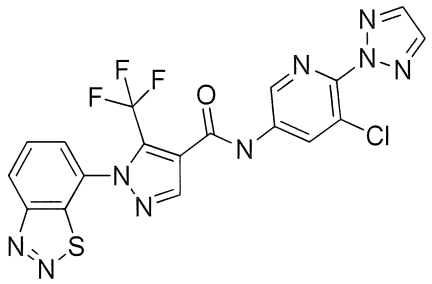


Axit 1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (300 mg, 0,95 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, (229,0 mg, 1,23 mmol), pyriđin (449,05 mg, 5,68 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (30 mL), và phosphoryl oxyclorua (435,23, 2,84 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới

dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (45% đến 75% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (200 mg, 43,1%). LCMS (ESI) m/z M+1: 483,0. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 11,47 (s, 1H), 9,08 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H).

Ví dụ 120

1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 120

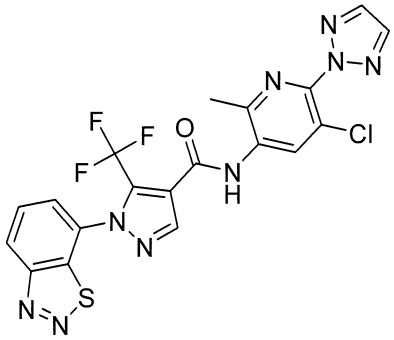


Axit 1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (100 mg, 0,28 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, (53,95 mg, 0,28 mmol), pyriđin (130,9 mg, 1,66 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (126,87, 0,83 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (45% đến 75% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (18 mg, 13,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 492,0. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 11,43 (s, 1H), 8,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H).

Ví dụ 121

1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-

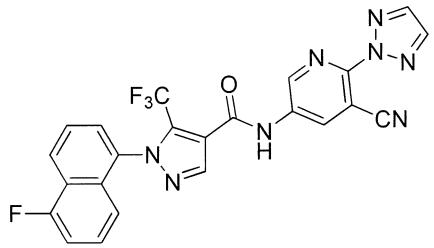
3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 121



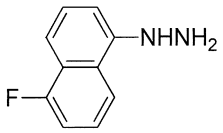
Axit 1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (149,93 mg, 0,47 mmol), 5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, (109,09 mg, 0,52 mmol), pyriđin (224,52 mg, 2,84 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (217,62 mg, 1,42 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (45% đến 75% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (102 mg, 42,4%). LCMS (ESI) m/z M+1: 505,9. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 10,73 (s, 1H), 8,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

Ví dụ 122

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(5-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 122



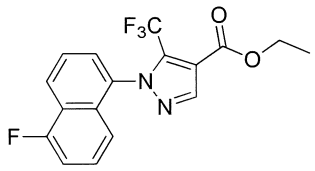
A. (5-flonaphtalen-1-yl)hyđrazin, 122a



, 122a

Hỗn hợp của {Pd(xinamyl)Cl}$_2$ (11,51 mg, 0,022 mmol) và Mor-DalPhos (20,60 mg, 0,044 mmol) trong đioxan (2 mL) được hút chân không bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. 1-bromo-5-flonaphtalen (100 mg, 0,44 mmol) và t-BuONa (85,31 mg, 0,89 mmol) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp đó được hút chân không bằng argon (4 lần). Hỗn hợp màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng hyđrazin hyđrat (45,40 mg, 0,889 mmol) qua ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng được hút chân không bằng argon (4 lần). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng etyl axetat (5 mL x 3). Dung dịch lọc được thu thập và được cô đặc để tạo sản phẩm thô (100 mg, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

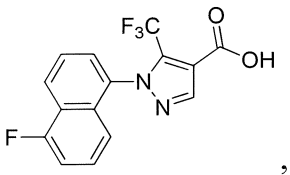
B. Etyl 1-(5-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 122b



, 122b

Dung dịch của (5-flonaphtalen-1-yl)hyđrazin, 122a (100 mg, 0,57 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (204,48 mg, 0,85 mmol), trietylamin (171,97 mg, 1,70 mmol) trong EtOH (10 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 20:1 đến 1:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 122b (100 mg, hiệu suất 46,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 352,9.

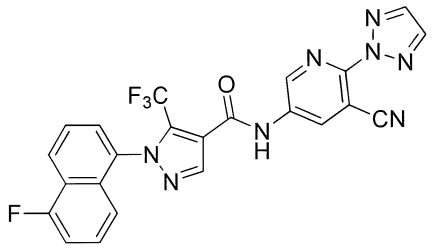
C. Axit 1-(5-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 122c



, 122c

Dung dịch của etyl 1-(5-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol -4-cacboxylat, 122b (100 mg, 0,27 mmol), LiOH (22,23 mg, 0,53 mmol) trong MeOH (10 mL), THF (10 mL) và nước (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. $KHSO_4$ 5% được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH đến 3~4. Nước (100 mL) và etyl axetat (100 mL) được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 122c (90 mg, hiệu suất 94,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) m/z M+H: 324,8

D. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(5-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 122

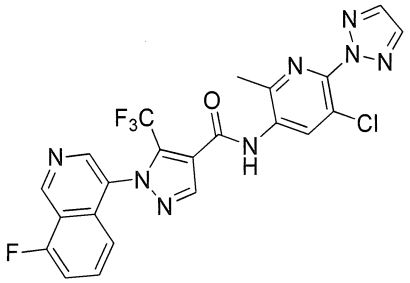


$POCl_3$ (76,46 mg, 0,50 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(5-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 122c (90 mg, 0,25 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (46,42 mg, 0,25 mmol), pyriđin (49,30 mg, 0,62 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, 50 mL nước và 50 mL CH_2Cl_2 được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng MgSO4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (47% đến 77% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (33,5 mg, hiệu suất 26,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 492,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,86 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H),

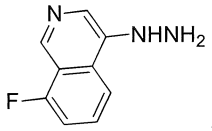
8,32 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,28 (s, 2 H), 7,90 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,74 - 7,83 (m, 1 H), 7,60 (td, J=8,10, 5,62 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=10,47, 7,61 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=8,38 Hz, 1 H).

Ví dụ 123

N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 123



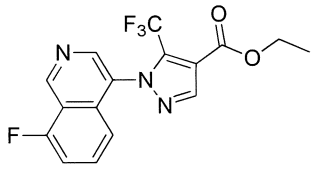
A. 8-flo-4-hyđrazinylisoquinolin, 123a



, 123a

Hỗn hợp của {Pd(xinamyl)Cl}$_2$ (68,76 mg, 0,13 mmol) và Mor-DalPhos (123,06 mg, 0,27 mmol) trong đioxan (10 mL) được hút chân không bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. 4-bromo-8-floisoquinolin (600 mg, 2,65 mmol) và t-BuONa (509,63 mg, 5,31 mmol) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp đó được hút chân không bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng hyđrazin hyđrat (271,18 mg, 5,31 mmol) qua ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng được hút chân không bằng argon (4 lần). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng etyl axetat (50 mL x 3), dung dịch lọc được thu thập và được cô đặc để tạo sản phẩm thô 123a (510 mg, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

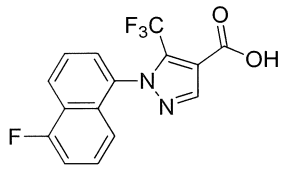
B. Etyl 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 123b



, 123b

Dung dịch của 8-flo-4-hyđrazinylisoquinolin, 123a (510 mg, 2,88 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (1037,0 mg, 4,32 mmol), trietylamin (872,17 mg, 8,64 mmol) trong EtOH (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 20:1 đến 5:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 123b (510 mg, hiệu suất 40,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 353,9.

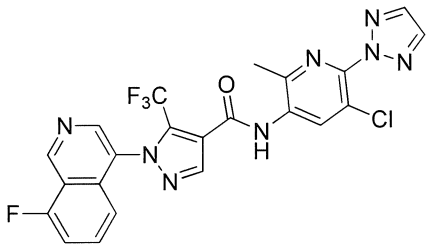
C. Axit 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 123c



, 123c

Dung dịch của etyl 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol -4-cacboxylat, 123b (510 mg, 1,17 mmol), LiOH (98,21 mg, 2,34 mmol) trong THF (20 mL) và nước (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được thêm $KHSO_4$ 5% để điều chỉnh pH 3~4. Nước (100 mL) và etyl axetat (100 mL) được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 123c (420 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) m/z M+H: 325,9.

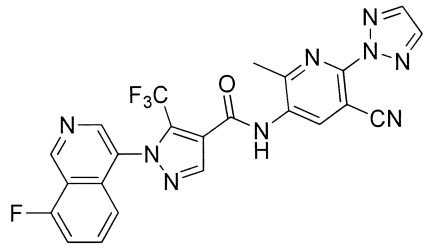
D. N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 123



$POCl_3$ (198,02 mg, 1,29 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 123c (210 mg, 0,65 mmol), 5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (162,44 mg, 0,78 mmol), pyriđin (127,69 mg, 1,61 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, 50 mL H_2O và 50 mL CH_2Cl_2 được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng MgSO4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (37% đến 67% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (86,0 mg, hiệu suất 25,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 516,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,66 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,94 (td, J=8,10, 5,62 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=10,36, 7,94 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H).

Ví dụ 124

N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 124

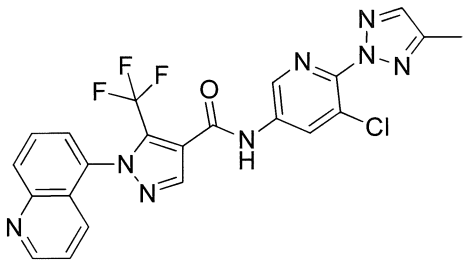


$POCl_3$ (94,27 mg, 0,62 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 122c (100 mg, 0,31 mmol), 5-amino-6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (73,87 mg,

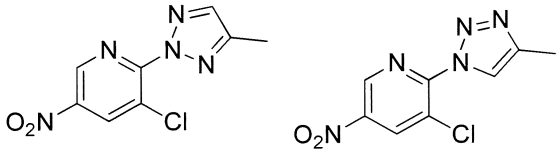
0,37 mmol), pyriđin (60,81 mg, 0,77 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, 50 mL H_2O và 50 mL CH_2Cl_2 được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng MgSO4, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (37,6 mg, hiệu suất 24,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 507,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,64 (d, J=15,88 Hz, 2 H), 8,29 (s, 2 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 1 H), 7,13 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 2,64 (s, 3 H).

Ví dụ 125

N-(5-clo-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 125



A. Hỗn hợp 3-clo-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-nitropyriđin và 3-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-nitropyriđin, 125a

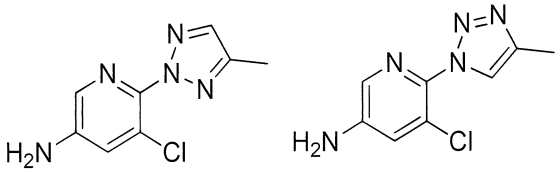


, 1a

Dung dịch của 4-metyl-1H-1,2,3-triazol (500 mg, 6,02 mmol), 2,3-điclo-5-nitropyriđin (1277,42 mg, 6,62 mmol), K_2CO_3 (2491,22 mg, 18,05 mmol) trong CH_3CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 20:1 đến 1:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc

trong điều kiện áp suất giảm để tạo 125a (1,1 g, hiệu suất 76,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 239,7.

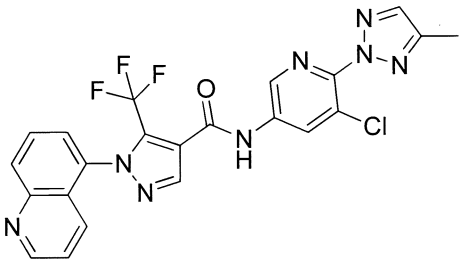
A. Hỗn hợp 5-clo-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin và 5-clo-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-amin, 125b



, 125b

Zn (1491,96 mg, 22,95 mmol) được thêm vào dung dịch của hỗn hợp 3-clo-2-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-nitropyriđin và 3-clo-2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-nitropyriđin, 125a (1,1 g, 2,30 mmol) trong aqNH_4Cl (30 mL) và H_2O (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước được thêm vào huyền phù để điều chỉnh độ pH đến 9~10 và hỗn hợp được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit. Bánh lọc được rửa bằng CH_2Cl_2 (100 × 3). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được rửa với nước muối (200 mL), được làm khô bằng MgSO4 và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hỗn hợp của 5-clo-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin và 5-clo-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-amin, 125b (1 g) dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) m/z M+H: 209,7

C. N-(5-clo-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 125

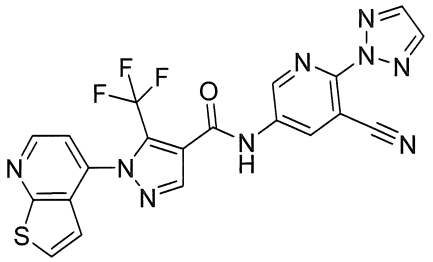


$POCl_3$ (182,86 mg, 1,19 mmol) được thêm vào dung dịch của 125b (300 mg, 0,72 mmol), axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (183,19 mg, 0,60 mmol), pyriđin (117,91 mg, 1,49 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, 50 mL H_2O và 50 mL CH_2Cl_2 được thêm vào hỗn

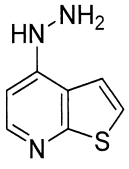
hợp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng MgSO4, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (208 mg, hiệu suất 69,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 499,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,45 (s, 1 H), 9,06 (t, J=2,54 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,60 - 8,75 (m, 2 H), 8,33 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,88 - 8,03 (m, 3 H), 7,68 (d, J=2,65 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

Ví dụ 126

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 126



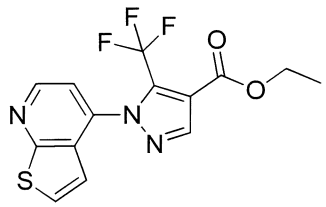
A. 4-hyđrazinylthieno[2,3-b]pyriđin, 126a



, 126a

Dung dịch của 4-clothieno[2,3-b]pyriđin (600 mg, 3,54 mmol) trong hyđrazin (5 mL, 98%) được khuấy ở 100°C qua đêm. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước 2 mL. Chất rắn được thu thập và làm khô để tạo 126a (550 mg, hiệu suất 88,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 165,9.

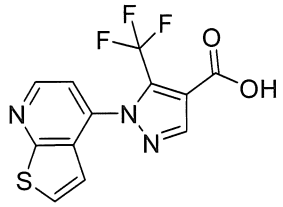
B. etyl 1-(thieno[2,3-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 126b



, 126b

Dung dịch của 4-hyđrazinylthieno[2,3-b]pyriđin (300 mg, 1,70 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (613,23 mg, 2,55 mmol), trong EtOH (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 20/80). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 126b (500 mg, hiệu suất 86,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

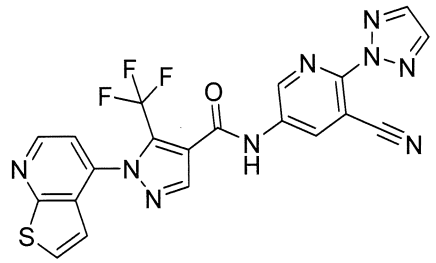
C. Axit 1-(thieno[2,3-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 126c



, 126c

Dung dịch của etyl 1-(thieno[2,3-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 126b (150 mg, 0,44 mmol), LiOH (18,44 mg, 0,44 mmol) trong EtOH /H_2O (2/1, 2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch HCl 1N được thêm vào để trung hòa dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (5 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo 126c (137 mg, sản phẩm thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 313,9.

D. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 126

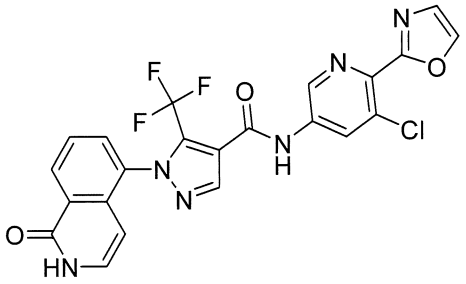


Phosphoryl oxyclorua (41,66 uL, 0,45 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(thieno[2,3-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 126c (70 mg, 0,22 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (62,40 mg, 0,34 mmol),

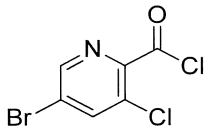
pyriđin (180,73 uL, 2,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, 5 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (42% đến 72% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (50 mg, 46,4%). LCMS (ESI) m/z M+1: 481,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,17 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 8,84 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,36 (s, 1 H).

Ví dụ 127

N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 127



A. 5-bromo-3-clopicolinoyl clorua, 127a

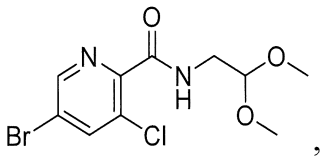


, 127a

Axit 5-bromo-3-clopicolinic (15 g, 63,44 mmol) được cho tạo huyền phù trong CH_2Cl_2 (250 mL) và được khuấy ở 0°C. Oxalyl clorua (15 mL, 176,09 mmol) được bổ sung từng giọt, sau đó (giọt) DMF được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch màu vàng

được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất (17 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

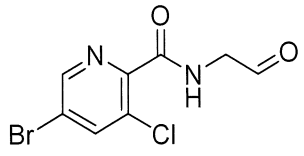
B. 5-bromo-3-clo-N-(2,2-đimetoxyetyl)picolinamit, 127b



, 127b

5-bromo-3-clopicolinoyl clorua (17 g, 66,69 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (250 mL) và được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp 2,2-đimetoxyetanamin (14,02g, 133,39 mmol) và TEA (13,50 g, 133,39 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. H_2O (300 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (300 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo dầu thô màu nâu, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: CH_2Cl_2/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (16 g, 74,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

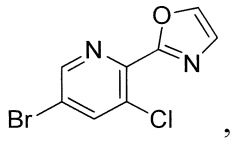
C. 5-bromo-3-clo-N-(2-oxoetyl)picolinamit, 127c



, 127c

HCl 2N (160 mL) được thêm vào dung dịch 5-bromo-3-clo-N-(2,2-đimetoxyetyl)picolinamit (16 g, 49,45 mmol) trong MeCN (160 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khi đạt pH 7,5 bằng $NaHCO_3$ bão hòa, được tách chiết bằng EtOAc (200 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô (12 g, 87,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 278,8.

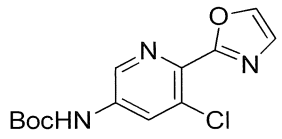
D. 2-(5-bromo-3-clopyriđin-2-yl)oxazol, 127d



, 127d

5-bromo-3-clo-N-(2-oxoetyl)picolinamit (12 g, 43,24 mmol) được hòa tan trong đioxan (200 mL) và phosphoryl oxyclorua (19,89 g, 129,73 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (800 mL), được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, sau đó được tách chiết bằng EtOAc (400 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu đen. Dầu màu đen được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30) để tạo hợp chất tiêu đề (1,5 g, 13,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 258,9.

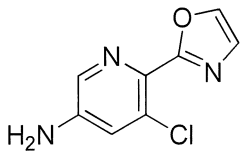
E. tert-butyl (5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamat, 127e



, 127e

2-(5-bromo-3-clopyriđin-2-yl)oxazol (1,5 g, 5,78 mmol) và *tert*-butyl cacbamat (1,35 g, 11,56 mmol) được hòa tan trong đioxan (30 mL), $Pd_2(dba)_3$ (264,67 mg, 0,29 mmol), Xantphos (333,48 mg, 0,58 mmol) và xesi cacbonat (3,77 g, 11,56 mmol) được thêm vào và được tẩy bằng N_2 trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (50 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 40/60). Phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (970 mg, 61,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 296,1.

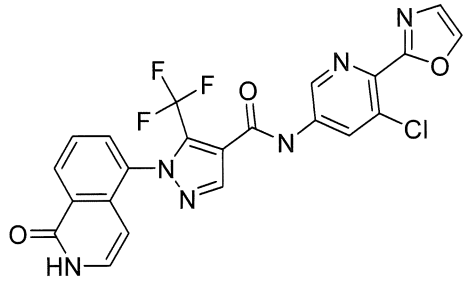
F. 5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 127f



, 127f

Tert-butyl (5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamat (970 mg, 3,28 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5 mL) và HCl/đioxan (5,4 mL, 21,6 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng và được điều chỉnh đến pH bằng 8 bằng Na_2CO_3 bão hòa, được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm (650 mg, 95,4%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 196,1.

G. N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hợp chất 127

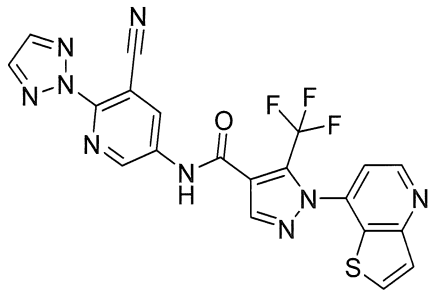


Axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (876,66 mg, 2,25 mmol), 5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-amin (400 mg, 2,05 mmol) và pyriđin (970,52 mg, 12,27 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (40 mL), và phosphoryl oxyclorua (940,66 mg, 6,14 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (34% đến 54% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (240 mg, 23,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 500,9. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 11,64 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 - 8,53 (m, 2H), 8,44 (d,

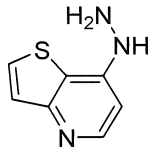
J=8,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (t, J=6,6 Hz, 1H), 5,66 (d, J=7,3 Hz, 1H).

Ví dụ 128

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 128



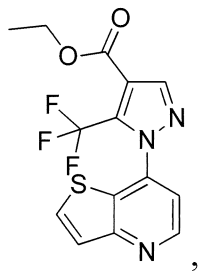
A. 7-hyđrazinylthieno[3,2-b]pyriđin, 128a



, 128a

7-clothieno[3,2-b]pyriđin (180 mg, 1,06 mmol) trong $NH_2NH_2.H_2O$ (7 mL) được phản ứng ở 26°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được tách chiết bằng 20 x 3 mL CH_2Cl_2, dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất mong muốn.

B. etyl 1-(thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 128b

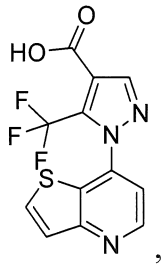


, 128b

7-hyđrazinylthieno[3,2-b]pyriđin (90 mg, 0,55 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (196,25 mg, 0,82 mmol) trong

EtOH (5 mL) được phản ứng ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 60:40). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 342,2.

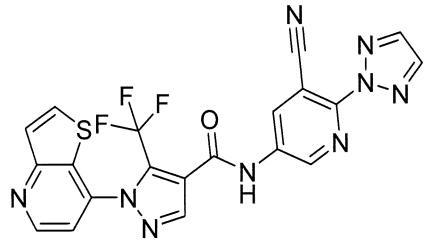
C. Axit 1-(thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 128c



, 128c

NaOH (25,23 mg, 0,63 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl 1-(thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (75 mg, 0,21 mmol) trong EtOH/H20=1:1 (3 mL) được phản ứng ở 28°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất mong muốn. LCMS (ESI) m/z M+1: 314,2

D. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 128

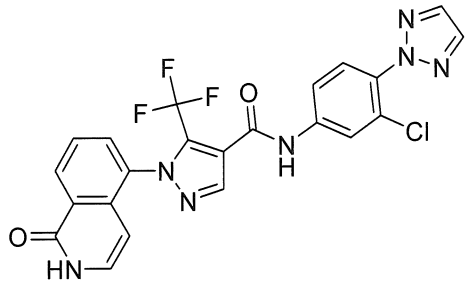


Axit 1-(thieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (65 mg, 0,19 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (42,76 mg, 0,23 mmol), $POCl_3$ (35,21 mg, 0,23 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL), và pyriđin (45,41 mg, 0,57 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, NH_4Cl (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch

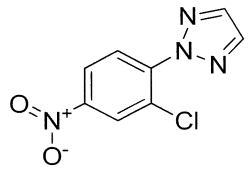
lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (73% đến 43% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (46 mg, 49,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 481,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,67 (br d, J=4,63 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,21 - 8,38 (m, 1 H), 8,23 - 8,37 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 - 8,96 (m, 2 H), 9,14 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,66 (s, 1 H).

Ví dụ 129

N-(3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 129



A. 2-(2-clo-4-nitrophenyl)-2H-1,2,3-triazol, 129a

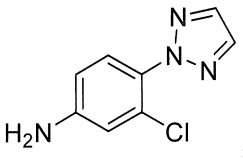


, 129a

2-clo-1-flo-4-nitrobenzen (3 g, 17,09 mmol), 1H-1,2,3-triazol (1,30g, 18,80 mmol) và kali cacbonat (3,54 g, 25,63 mmol) được thêm vào DMF (50 mL) và được khuấy ở 55°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. NH_4Cl bão hòa (100 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 60/40) để tạo hợp chất tiêu đề (1,9 g, 49,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR

(400MHz, CLOFORM-d) δ = 8,49 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, J=2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H).

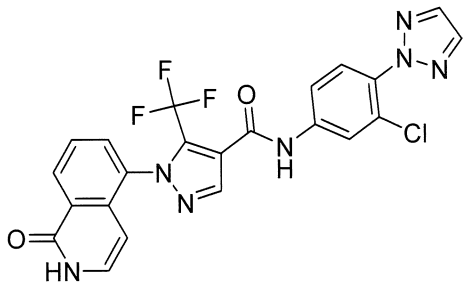
B. 3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)anilin, 129b



, 129b

2-(2-clo-4-nitrophenyl)-2H-1,2,3-triazol (1,9 g, 8,46 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL), Fe (2,83 g, 50,76 mmol), NH_4Cl (2,72 g, 50,76 mmol) và H_2O (20 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (30 X 3 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo (1,5 g, 89,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 194,8.

C. N-(3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 129

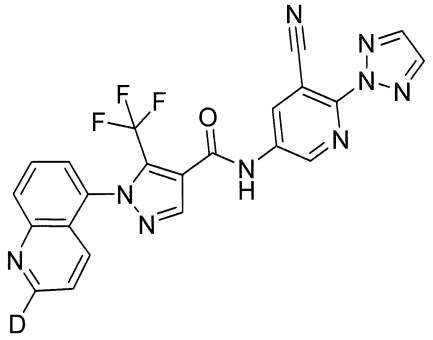


Axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (300 mg, 0,77 mmol), 3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)anilin (182,95 mg, 0,92 mmol) và pyriđin (608,89 mg, 7,70 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (15 mL), và phosphoryl oxyclorua (354,09 mg, 2,31 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ, $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4,

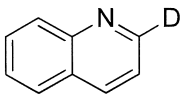
được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (40% đến 40% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (135 mg, 34,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 499,9. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 11,64 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J=6,6 Hz, 1H), 5,67 (d, J=7,1 Hz, 1H).

Ví dụ 130

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-D-quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 130



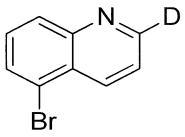
A. 2-D-quinolin, 130a



, 130a

Dung dịch axit quinolin-2-cacboxylic (1,5 g, 8,66 mmol), bạc (I) cacbonat (238,85 mg, 0,87 mmol) và đeuteroxit (9 mL) trong DMSO (45 m L) được khuấy ở 140°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu không màu, được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 0:100) để tạo hợp chất tiêu đề (0,88 g, 78,049%) dưới dạng dầu không màu.

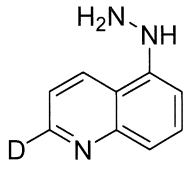
B. 5-bromo-2D-quinolin, 130b



, 130b

1-bromopyroliđin-2,5-đion (1,203 g, 6,76 mmol) được thêm vào dung dịch 2-D-quinolin(0,88 g, 6,76 mmol) trong H_2SO_4 cô đặc (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 75 mL đá nghiền, pH được điều chỉnh đến 9.0 bằng NH_3 chứa nước cô đặc, huyền phù kiềm sau đó được tách chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Hỗn hợp các phần cất hữu cơ được rửa bằng NaOH 1,0 M sau đó bằng nước, được làm khô (bằng $MgS0_4$), được lọc và cô đặc để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 0:100) để tạo sản phẩm có độ tinh khiết tương đối cao, được tinh chế bằng HPLC điều chế (10% đến 40% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (390 mg, 27,6 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,70 (1 H, d, J=8,78 Hz), 8,18 (1 H, d, J=8,53 Hz), 8,09 (1 H, d, J=7,53 Hz), 7,77 - 7,87 (2 H, m).

C. 2-D-5-hyđrazinylquinolin, 130c

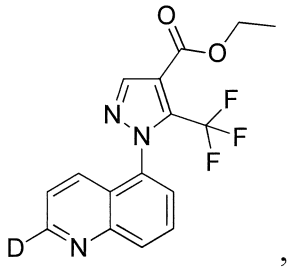


, 130c

Paladi(II) (pi-xinamyl) clorua đime (24,78 mg, 0,048 mmol) và 4-(2-(đi((3S,5S,7S)-ađamantan-1-yl)phosphino)phenyl)morpholin (42,35 mg, 0,096 mmol) được thêm vào đioxan (10 L), ngay sau khi được tẩy bằng N_2. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong N2 trong 10 phút, sau đó, được đổ natri 2-metylpropan-2-olat (183,88 mg, 1,91 mmol) và 5-bromo-2-D-quinolin (200 mg, 0,96 mmol). Bình phản ứng được bịt kín và được tẩy bằng N_2. Phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, sau đó, được xử lý bằng hyđrazin hyđrat (95,78 mg, 1,91 mmol) qua ống tiêm. Phản ứng được khuấy ở 50°C trong N2 trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được lọc, dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng (140 mg, 91,4%),

trực tiếp được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

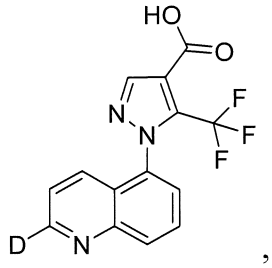
D. etyl 1-(2-D-quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 130d



, 130d

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, (1,05 g, 4,37 mmol), 2-D-5-hyđrazinylquinolin (140 mg, 0,87 mmol), và etanol (10 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100/0 đến 50/50) để tạo hợp chất tiêu đề (0,26 g, 87,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 336,9.

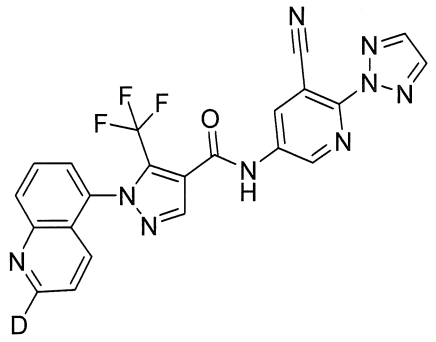
E. Axit 1-(2-Dquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 130e



, 130e

Natri hyđroxit (45,96 mg, 1,15 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(2-D-quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (260 mg, 0,77 mmol) trong THF/ H_2O 3:1 (12 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và 20 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được axit hóa bằng clohyđric 1M đến khi đạt độ pH=5 và được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ khan và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 84,695%).

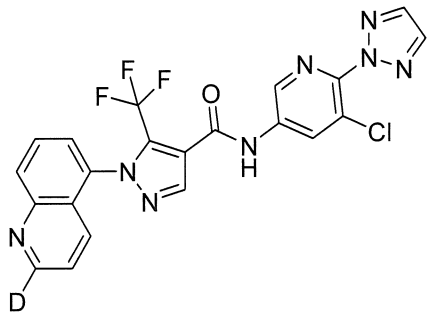
F. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-D-quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 130



Axit 1-(2-D-quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (100 mg, 0,32 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, (60,40 mg, 0,32 mmol), pyriđin (0,13 mL, 1,62 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (0,12 mL, 1,30 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (21% đến 51% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (45 mg, 28,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 477,0. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 12,20 (1 H, s), 9,93 (1 H, d, J=2,51 Hz), 9,71 (1 H, d, J=2,51 Hz), 9,43 (1 H, s), 9,12 - 9,18 (3 H, m), 8,73 - 8,84 (2 H, m), 8,42 - 8,53 (2 H, m).

Ví dụ 131

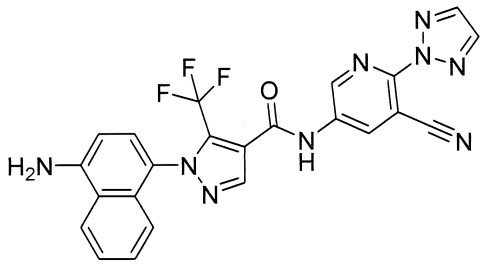
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-Dquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 131



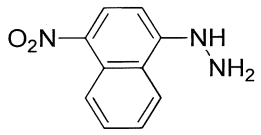
Axit 1-(2-D-quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (240,00 mg, 0,78 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, (152,31 mg, 0,78 mmol), pyriđin (0,31 mL, 3,89 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (0,285 mL, 3,12 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (25% đến 55% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (183 mg, 48,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 485,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,40 (1 H, s), 8,91 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,72 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,66 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J=8,28 Hz), 8,21 (2 H, s), 7,93 - 8,05 (2 H, m), 7,64 - 7,74 (2 H, m).

Ví dụ 132

1-(4-aminonaphtalen-1-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 132



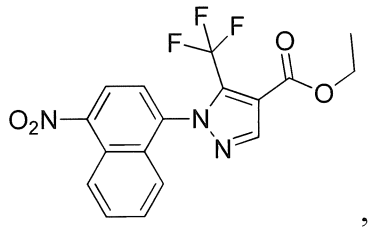
A. (4-nitronaphtalen-1-yl)hyđrazin, 132a



, 132a

Dung dịch 1-flo-4-nitronaphtalen (670 mg, 3,51 mmol) trong iPrOH (20 mL) được thêm $N_2H_4.H_2O$ (460 mg, 9,19 mmol) và được gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ. Sau khi được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, chất rắn được thu thập, được rửa bằng H_2O (5 mL) và EtOH (5 mL), sau đó được làm khô trong áp suất chân không để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu hơi vàng (500 mg, 70,2%).

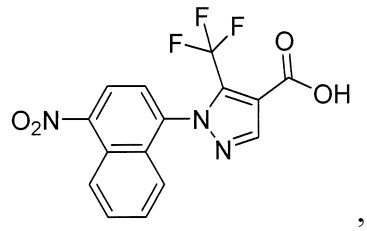
B. etyl 1-(4-nitronaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 132b



, 132b

Dung dịch của etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (827,39 mg, 3,445 mmol), (4-nitronaphtalen-1-yl)hyđrazin (500 mg, 2,461 mmol) và etanol (30 mL) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100/0 đến 0/100) để tạo hợp chất tiêu đề (0,8 g, 85,7%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 380,0.

C. Axit 1-(4-nitronaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 132c

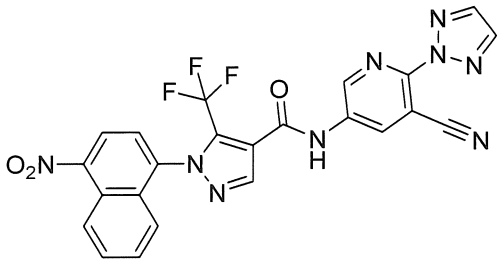


, 132c

Natri hyđroxit (126,54 mg, 3,16 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(4-nitronaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (800 mg, 2,11 mmol) trong THF/ H_2O 1:1 (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ,

dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và 20 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được axit hóa bằng clohyđric 1M đến khi đạt độ pH=5 và được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (630 mg, 85,0%). LCMS (ESI) m/z M+1: 352,0.

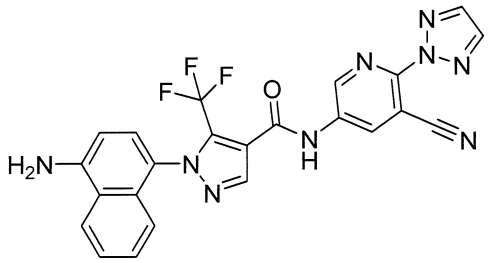
D. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-nitronaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 132d



, 132d

Axit 1-(4-nitronaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (400 mg, 1,14 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, (212,02 mg, 1,14 mmol), pyriđin (0,46 mL, 5,69 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (20 mL), và phosphoryl oxyclorua (0,42 mL, 4,56 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng FCC ((ete dầu mỏ: etyl axetat = 100/0 đến 0/100) để tạo hợp chất tiêu đề (0,41 g, 61,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 520,1.

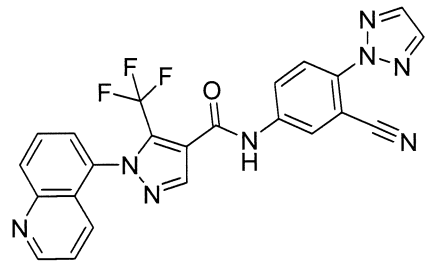
E. 1-(4-aminonaphtalen-1-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 132



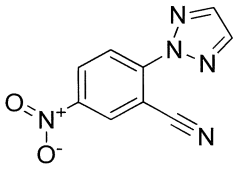
Fe (196,27 mg, 3,52 mmol) và NH_4Cl (188,0 mg, 3,52 mmol) được thêm vào hỗn hợp N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-nitronaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (410 mg, 0,70 mmol) trong THF (20 mL), H_2O (10 mL), MeOH (10 mL). Phản ứng được khuấy ở 70°C trong 2 giờ, được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 2). Hỗn hợp các phần cất được cô đặc đến khi khô để tạo chất rắn thô màu nâu, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (220 mg, 63,4%). LCMS (ESI) m/z M+1: 490,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,39 (1 H, s), 9,10 (1 H, d, J=2,20 Hz), 8,88 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,49 (1 H, s) 8,30 (2 H, s), 8,15 - 8,24 (1 H, m), 7,44 - 7,53 (2 H, m), 7,40 (1 H, d, J=7,94 Hz), 6,86 - 6,93 (1 H, m), 6,78 (1 H, d, J=8,16 Hz).

Ví dụ 133

N-(3-xyano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 133



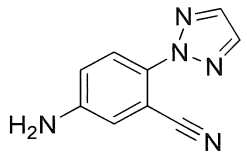
A. 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril, 133a



, 133a

2-flo-5-nitrobenzonitril (500 mg, 3,01 mmol), 1H-1,2,3-triazol (228,68 mg, 3,31 mmol) và kali cacbonat (832,02 mg, 6,02 mmol) được thêm vào MeCN (10 mL) và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cặn được rửa bằng EtOAc (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo chất rắn thô màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất tiêu đề (600 mg, 92,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ = 8,72 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H).

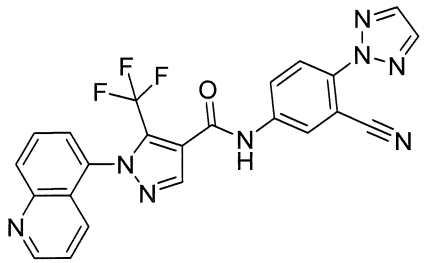
B. 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril, 133b



133b

5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril (600 mg, 2,79 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL), Fe (1,25 g, 22,31 mmol), NH_4Cl (1,19 g, 22,31 mmol) và H_2O (10 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ, được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (440 mg, 82,1%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 186,1. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8,08 (s, 2H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=2,6, 8,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H).

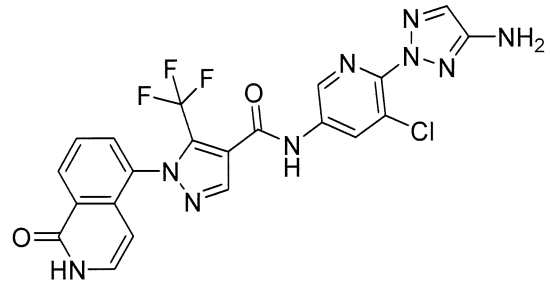
C. N-(3-xyano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 133



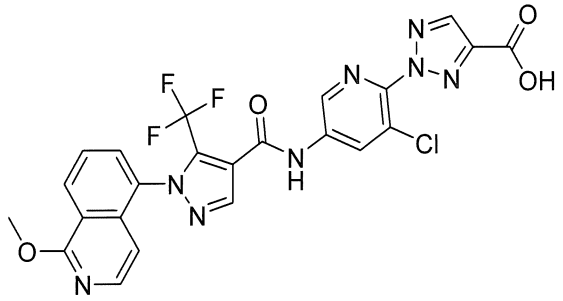
Axit 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril (110,98 mg, 0,58 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (120 mg, 0,39 mmol) và pyriđin (45,7 mg, 0,58 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (88,58 mg, 0,58 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ, $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (87 mg, 47,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 474,9. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,22 (s, 1H), 9,11 (dd, J=1,9, 3,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H).

Ví dụ 134

N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 134



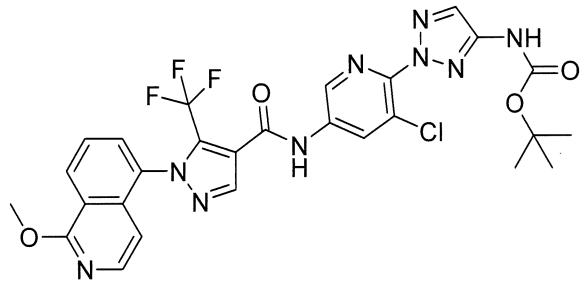
A. Axit 2-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic, 134a



, 134a

NaOH (72,62 mg, 1,82 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 2-(3-clo-5-(1-(1- metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (600 mg, 0,91 mmol) trong THF/H_2O 1:1 (10 mL) được phản ứng ở 23°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, dung dịch HCl 1M được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên 5 và tạo thành chất rắn. Chất rắn được thu thập để tạo sản phẩm. LCMS (ESI) m/z M+1: 530,9.

B. *tert*-butyl(2-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)cacbamat, 134b

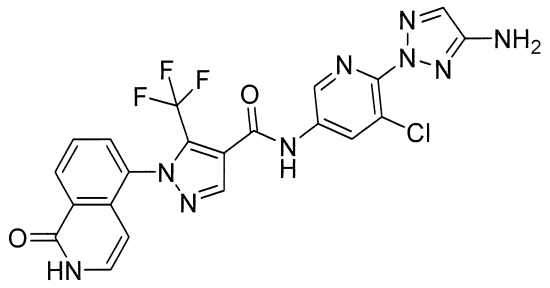


, 134b

DPPA (271,3 mg, 0,99 mmol) và TEA (249,4 ul, 2,47 mmol) được thêm vào dung dịch axit 2-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)- 1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic (500 mg, 0,82 mmol) trong t-BuOH (10 mL) trong áp suất không khí có N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và được tách chiết với EtOAc (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo dầu thô màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =2:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat

= 1:2). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 630,0.

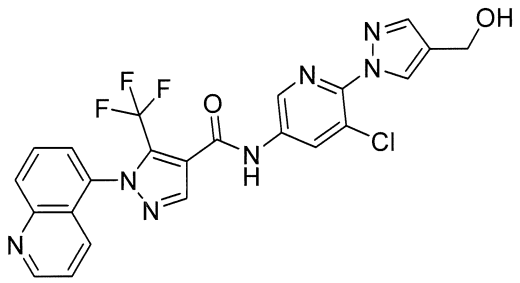
C. N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 134



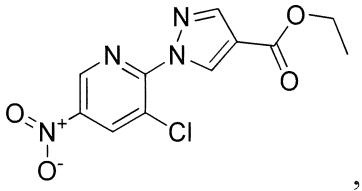
tert-butyl (2-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)cacbamat (180 mg, 0,27 mmol), và HCl đậm đặc (4 mL) được thêm i-PrOH (8 mL), được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, được tinh chế bằng HPLC điều chế (72% đến 42 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%) và làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (64 mg, 44,3%). LCMS (ESI) m/z M+1: 515,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,47 (s, 2 H), 5,64 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,65 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,56 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

Ví dụ 135

N-(3-xyano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 135



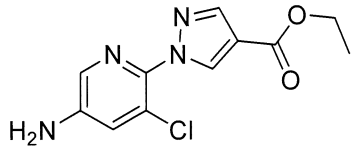
A. etyl 1-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 135a



, 135a

2,3-điclo-5-nitropyriđin (500 mg, 2,59 mmol), etyl 1H-pyrazol-4-cacboxylat (435,7 mg, 3,11 mmol) và xesi cacbonat (1,01 g, 3,11 mmol) được thêm vào MeCN (10 mL) và được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cặn được rửa bằng EtOAc (20 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất tiêu đề (650 mg, 84,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

B. etyl 1-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 135b

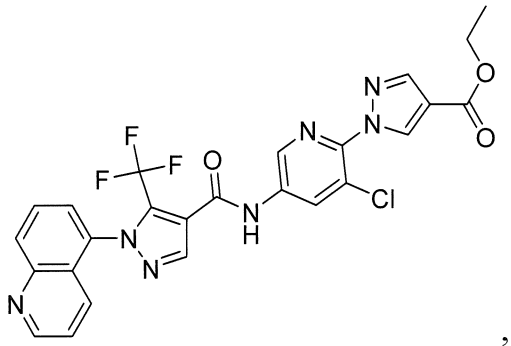


, 135b

Etyl 1-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (650 mg, 2,19 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL), Fe (856,5 mg, 15,34 mmol), NH_4Cl (820,4 mg, 15,34 mmol) và H_2O (10 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 3L). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề

(440 mg, 64,5%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 267,1.

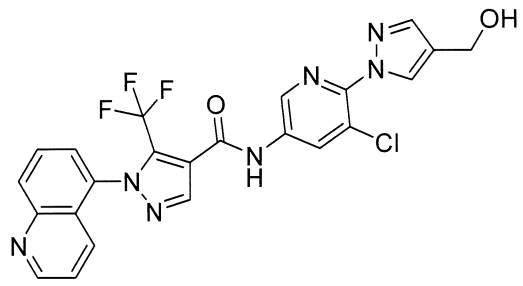
C. Etyl 1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 135c



, 135c

Axit etyl 1-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (293,93 mg, 0,94 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (220 mg, 0,71 mmol) và pyriđin (83,77 mg, 1,06 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (20 mL), và phosphoryl oxyclorua (162,39, 1,06 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 30 °C trong 16 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (40 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo (120 mg, 22,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 556,2.

D. N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 135

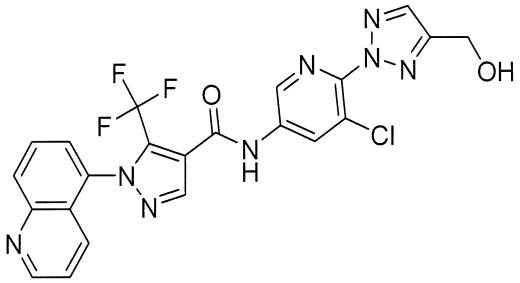


Etyl 1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-

cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (120 mg, 0,20 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL) và được khuấy ở 0°C, nhôm (III) lithi hyđrit (68,24 mg, 1,80 mmol) được thêm vào theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. H_2O (20 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng EtOAc (40 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (22% đến 52% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (35 mg, 33,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 513,9. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,56 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,35 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,96 (br dd, J=6,9, 18,2 Hz, 2H), 7,81 - 7,62 (m, 3H), 4,43 (br s, 2H).

Ví dụ 136

N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 136

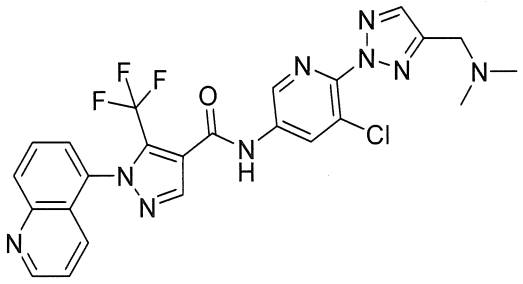


Metyl 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (86 mg, 0,079 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) ở 0°C, $LiAlH_4$ (84 mg, 2,21 mmol) được thêm vào theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 18 giờ, sau đó, H_2O (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (76% đến 46% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (17,3 mg, 5,0 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 514,9. ^{1}H NMR (400 MHz,

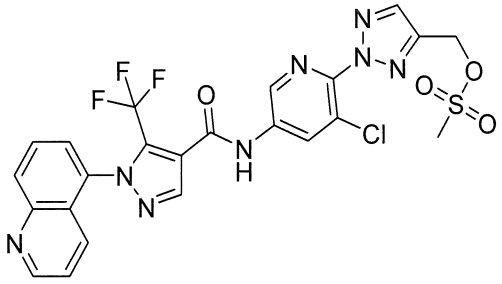
DMSO-d6) δ ppm 4,63 (s, 2 H), 7,69 - 7,83 (m, 2 H), 7,94 - 8,09 (m, 3 H), 8,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,63 - 8,73 (m, 2 H), 8,91 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,11 (dd, J=3,97, 1,54 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H).

Ví dụ 137

N-(5-clo-6-(4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 137



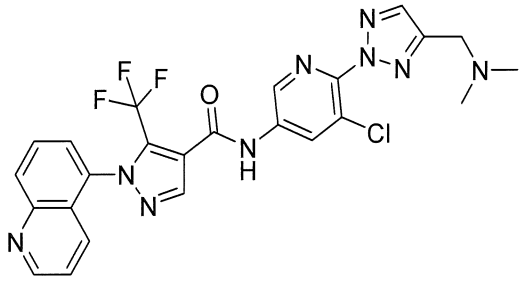
A. (2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl metansulfonat, 137a



, 137a

N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (420 mg, 0,79 mmol) trong CH_2Cl_2 (8 mL) được làm lạnh đến 0°C. Trietylamin (239,84 mg, 2,37 mmol) được thêm vào, sau đó, metansulfonyl clorua (135,75 mg, 1,19 mmol) được bổ sung từng giọt và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, làm khô và được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

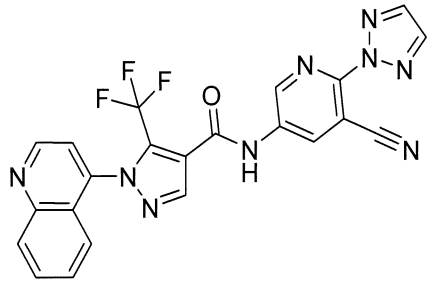
B. N-(5-clo-6-(4-((đimetylamino)metyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 137



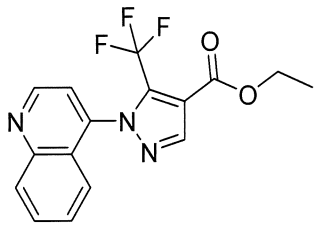
(2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl metansulfonat (250 mg, 0,40 mmol) được thêm Me_2NH trong THF (1M) (20 mL). Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (84% đến 54% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (201 mg, 92,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 514,9. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,99 (s, 6 H), 4,64 (s, 2 H), 8,17 - 8,26 (m, 3 H), 8,33 - 8,41 (m, 1 H), 8,48 - 8,60 (m, 2 H), 8,62 - 8,74 (m, 1 H), 8,77 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,88 (br s, 1 H), 9,29 - 9,48 (m, 1 H).

Ví dụ 138

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 138



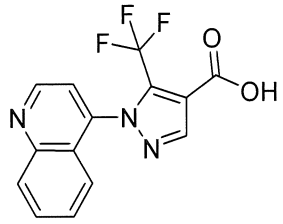
A. etyl 1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 138a



, 138a

Dung dịch 4-hyđrazinylquinolin, 60c (300 mg, 1,89 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (543,15 mg, 2,26 mmol), trong EtOH (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo etyl 1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (130 mg, hiệu suất 20,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 335,9.

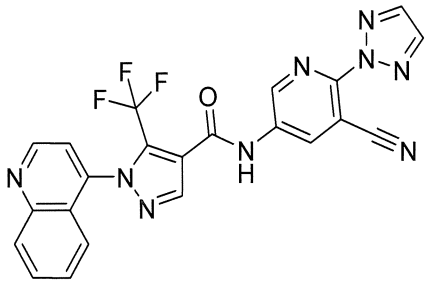
B. Axit 1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 138b



, 138b

Dung dịch của etyl 1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 138a (130 mg, 0,61 mmol), LiOH (16,27 mg, 0,39 mmol) trong EtOH /H_2O (2/1,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch HCl 1N được thêm vào để trung hòa dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (5 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được cô đặc để tạo axit 1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 138b (119 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 308,0.

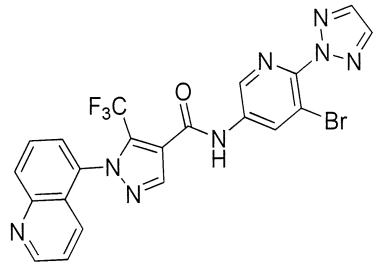
C. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 138



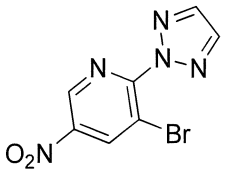
Phosphoryl oxyclorua (39,44 uL, 0,42 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 138b (67,35 mg, 0,21 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (59,08 mg, 0,32 mmol), pyriđin (171,12 uL, 2,12 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, 5 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp và bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (40% đến 70% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (57 mg, 56,4%). LCMS (ESI) m/z M+1: 475,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,33 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,77 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 2 H), 8,26 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,13 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,19 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H).

Ví dụ 139

N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 139



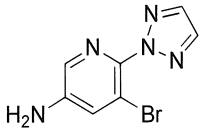
A. 3-bromo-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 139a



, 139a

Dung dịch của 3-bromo-2-clo-5-nitropyriđin (1 g, 4,21 mmol), 1H-1,2,3-triazol (582 mg, 8,42 mmol), K_2CO_3 (1,74 g, 12,64 mmol) trong CH_3CN (30 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 20:1 đến 1:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 3-bromo-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 139a (520 mg, 45,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 272,1.

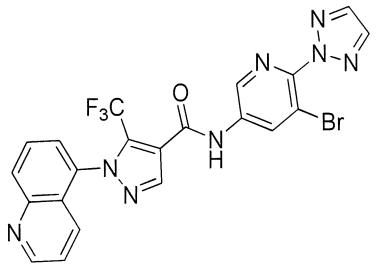
B. 5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 139b



, 139b

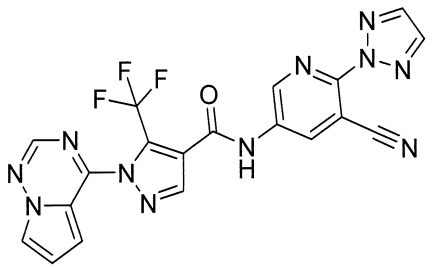
Fe (323,50 mg, 5,78 mmol) được thêm vào dung dịch 3-bromo-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 139a (520 mg, 1,93 mmol) và NH_4Cl (515,10 mg, 9,63 mmol) trong MeOH (20 mL), THF (20 mL) và H_2O (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 1 giờ, sau đó $NaHCO_3$ chứa nước được thêm vào huyền phù để điều chỉnh độ pH đến 9-10. Hỗn hợp thu được được lọc qua tấm đất điatomit và bánh lọc được rửa bằng CH_2Cl_2 (100 mL×3). Hỗn hợp các phần cất được rửa với nước muối (200 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 1b (310 mg, 67,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) m/z M+H: 242,1

C. N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 139

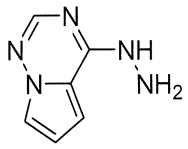


$POCl_3$ (232,263 mg, 1,515 mmol) được thêm vào dung dịch của 5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 139b (200 mg, 0,83 mmol), axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (232,69 mg, 0,76 mmol), pyriđin (149,77 mg, 1,89 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, 50 mL H_2O và 50 mL CH_2Cl_2 được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng MgSO4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%). Các phần cất mong muốn được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (86,8 mg, hiệu suất 20,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 528,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,45 (s, 1 H), 9,01 – 9,12 (m, 1 H), 8,89 – 8,99 (m, 1 H), 8,78 – 8,86 (m, 1 H), 8,64 – 8,72 (m, 1 H), 8,29 – 8,38 (m, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,90 – 8,02 (m, 2 H), 7,69 (d, J=3,09 Hz, 2 H).Ví dụ 140

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 140



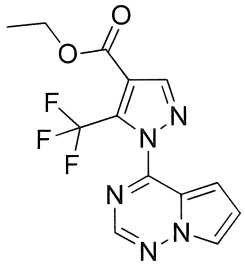
A. 4-hyđrazinylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin, 140a



, 140a

4-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (200 mg, 1,302 mmol) được hòa tan trong hyđrazin hyđrat (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 100%), được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

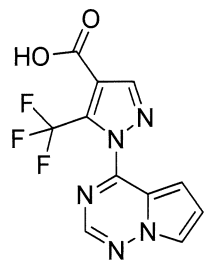
B. etyl 1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 140b



, 140b

4-hyđrazinylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (200 mg, 1,34 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (483,08 mg, 2,01 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 60/40) để tạo hợp chất tiêu đề (200 mg, 43,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 326,0.

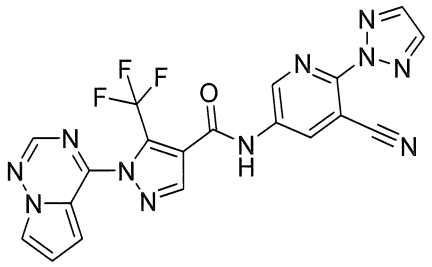
C. Axit 1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 140c



, 140c

Etyl 1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (200 mg, 0,58 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và nước (10 mL). Natri hyđroxit (46,51 mg, 1,16 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ, được điều chỉnh đến khi đạt pH 5 bằng HCl (2 N), và được tách chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề thô (130 mg, 73,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 298,0.

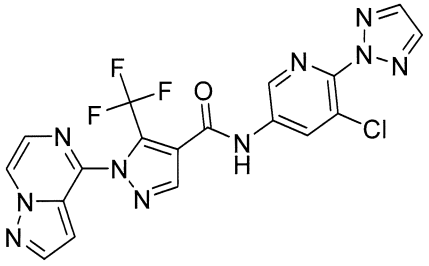
D. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 140



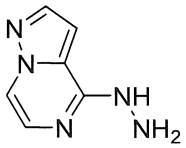
Axit 1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (130 mg, 0,43 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, (95,57 mg, 0,51 mmol), pyriđin (203,04 mg, 2,57 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (262,38, 1,71 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ, $NaHCO_3$ (30 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (87,1 mg, 43,5%). LCMS (ESI) m/z M+1: 465,9. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 11,52 (s, 1H), 9,00 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (dd, J=1,4, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,28 (dd, J=1,3, 4,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,6, 4,4 Hz, 1H).

Ví dụ 141

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 141



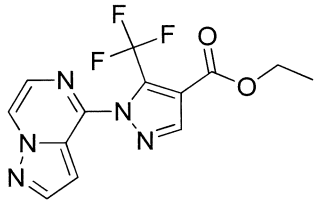
A. 4-hyđrazinylpyrazolo[1,5-a]pyrazin, 141a



, 141a

4-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin (300 mg, 1,95 mmol) được hòa tan trong hyđrazin hyđrat (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (300 mg, 100%), được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

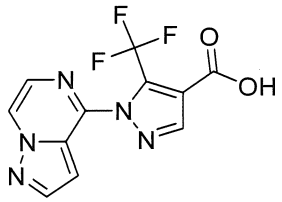
B. etyl 1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 141b



, 141b

4-hyđrazinylpyrazolo[1,5-a]pyrazin (300 mg, 2,01 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (966,16 mg, 4,02 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 60/40) để tạo hợp chất tiêu đề (500 mg, 61,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 326,0.

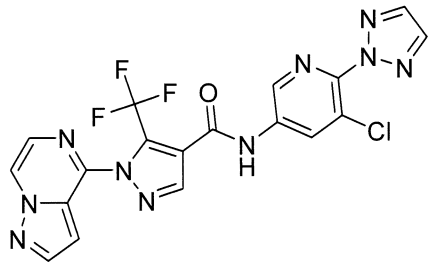
C. Axit 1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 141c



, 141c

Etyl 1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4- cacboxylat (500 mg, 1,23 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và nước (10 mL). Natri hyđroxit (98,4 mg, 2,46 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ, sau đó được điều chỉnh đến khi đạt pH 5 bằng HCl (2 N). Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (50 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề thô (400 mg, 89,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 298,2.

D. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 141

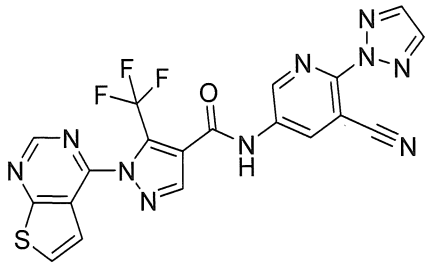


Axit 1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (250 mg, 0,69 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (161,0 mg, 0,82 mmol), pyriđin (325,52 mg, 4,12 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (420,67, 2,74 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ, sau đó $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (45%

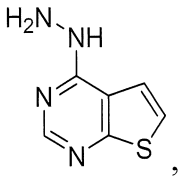
đến 75% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (22,4 mg, 6,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 474,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,42 (s, 1 H), 9,05 (dd, J=4,85, 0,88 Hz, 1 H), 8,81 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,37 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 7,96 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J=2,32, 0,77 Hz, 1 H).

Ví dụ 142

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-d]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 142



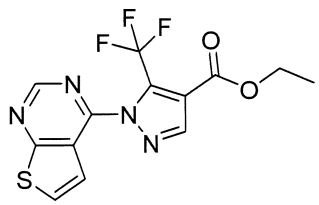
A. 4-hyđrazinylthieno[2,3-d]pyrimiđin, 142a



, 142a

Dung dịch của 4-clothieno[2,3-d]pyriđin (450 mg, 2,64 mmol) trong hyđrazin (5 mL, 98%) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Chất rắn được lọc và rửa bằng 2 mL nước. Chất rắn được thu thập và làm khô để tạo 4-hyđrazinylthieno[2,3-d]pyrimiđin, 142a (400 mg, hiệu suất 91,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 166,9.

B. etyl 1-(thieno[2,3-d]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 142b

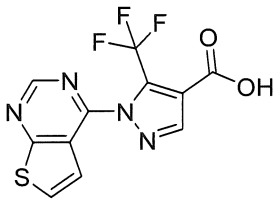


, 142b

Dung dịch của 4-hyđrazinylthieno[2,3-d]pyriđin, 142a (400 mg, 2,41 mmol),

etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (1040 mg, 4,33 mmol), trong EtOH (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo etyl 1-(thieno[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 142b (700 mg, hiệu suất 85,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 343,1.

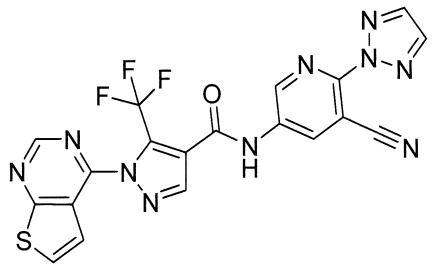
C. Axit 1-(thieno[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 142c



, 142c

Dung dịch của etyl 1-(thieno[2,3-d]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 142b (120 mg, 0,35 mmol), $LiOH.H_2O$ (22,07 mg, 0,53 mmol) trong EtOH /H_2O (2/1, 3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch HCl 1N được thêm vào để trung hòa dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo 142c (90 mg, hiệu suất 81,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 314,9.

D. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-d]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 142

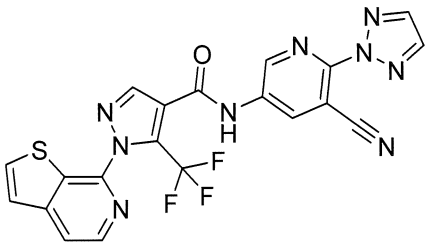


Phosphoryl oxyclorua (53,39 uL, 0,57 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(thieno[2,3-d]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 142c (90 mg,

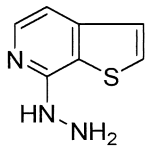
0,29 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (58,65 mg, 0,32 mmol), pyriđin (231,64 uL, 2,86 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, 5 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp và bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3), hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (36% đến 66% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (40 mg, 27,9%). LCMS (ESI) m/z M+1: 482,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,78 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,85 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,07 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 11,52 (s, 1 H).

Ví dụ 143

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 143



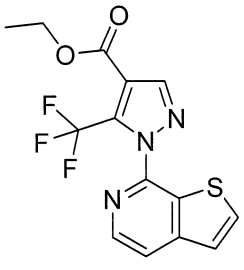
A. 7-hyđrazinylthieno[2,3-c]pyriđin, 143a



, 143a

7-clothieno[2,3-c]pyriđin (300 mg, 1,06 mmol) trong $NH_2NH_2.H_2O$ (5 mL) được khuấy ở 26°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 x 3 mL). Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất mong muốn, trực tiếp được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

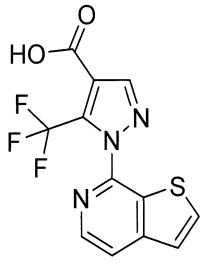
B. etyl 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 143b



, 143b

7-hyđrazinylthieno[2,3-c]pyriđin (200 mg, 1,21 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (436,11 mg, 1,82 mmol) trong EtOH (5 mL) và được phản ứng ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng FFS (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 60:40). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 341,9.

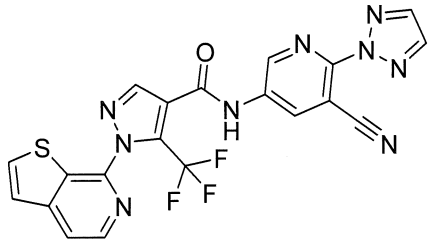
C. 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 143c



, 143c

NaOH (20,56 mg, 0,51 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (120 mg, 0,34 mmol) trong EtOH/H20=1:1 (5 mL) được phản ứng ở 28°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất mong muốn. LCMS (ESI) m/z M+1: 313,9.

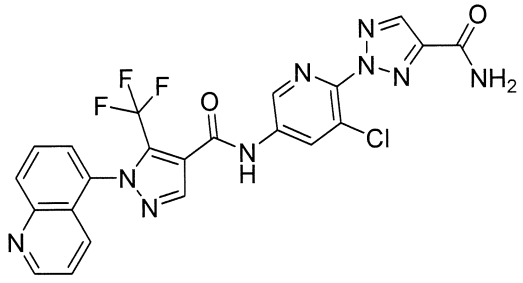
D. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 143



Axit 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (70 mg, 0,22 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (50 mg, 0,27 mmol), $POCl_3$ (41,18 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL), và pyriđin (53,11 mg, 0,67 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, sau đó NH_4Cl (20 mL) bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (54% đến 27% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (46 mg, 49,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 482,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,73 (d, J=5,29 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=5,29 Hz, 1 H), 8,25 - 8,35 (m, 3 H), 8,49 (d, J=5,29 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,05 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H).

Ví dụ 144

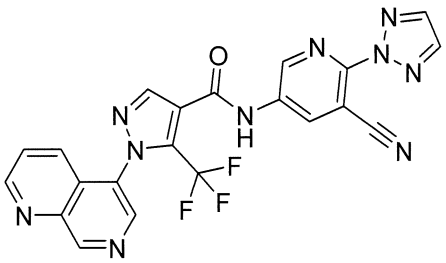
Axit 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, hợp chất 144



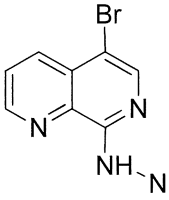
Axit 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic (80 mg, 0,15 mmol), NH_4Cl (23,23 mg, 0,43 mmol), HATU (82,56 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong DMF (4 mL), và DIEA (93,54 mg, 0,72 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, NH_4Cl (20 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (66% đến 36% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (44 mg, 47,5%). LCMS (ESI) m/z M+1: 529,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,74 - 7,87 (m, 3 H), 8,00 - 8,10 (m, 2 H), 8,15 (br s, 1 H), 8,42 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,73 - 8,81 (m, 2 H), 9,01 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,16 (dd, J=4,27, 1,51 Hz, 1 H), 11,64 (s, 1 H).

Ví dụ 145

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,7-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 145



A. 5-bromo-8-hyđrazinyl-1,7-naphtyriđin, 145a

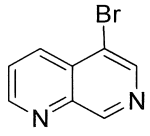


, 145a

5-bromo-8-clo-1,7-naphtyriđin (800 mg, 3,29 mmol) được hòa tan trong

hyđrazin hyđrat (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (785 mg, 100%), được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

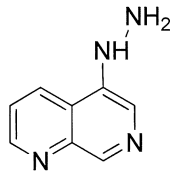
B. 5-bromo-1,7-naphtyriđin, 145b



, 145b

5-bromo-8-hyđrazinyl-1,7-naphtyriđin (785 mg, 3,29 mmol) được hòa tan trong nước (10 mL) và axit axetic (30 mL). Đồng(II) sulfat (524,48 mg, 3,29 mmol) được thêm vào và được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ, $NH_3.H_2O$ 30% (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 85/15) để tạo hợp chất tiêu đề (420 mg, 59,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 208,8.

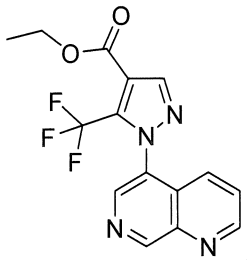
C. 5-hyđrazinyl-1,7-naphtyriđin, 145c



, 145c

5-bromo-1,7-naphtyriđin (340 mg, 1,63 mmol), palađi(II) (pi-xinamyl) clorua đime (42,13 mg, 0,081 mmol), N-[2-(đi-1-ađamantylphosphino)phenyl]morpholin (75,41 mg, 0,16 mmol) và natri tert-butoxit (624,56 mg, 6,51 mmol) được hòa tan trong đioxan (10 mL) trong áp suất không khí có N_2. Hyđrazin hyđrat (162,84 mg, 3,25 mmol) được thêm vào và được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng 10 mL CH_2Cl_2. Dung môi được chia từng phần giữa H_2O (10 mL) và CH_2Cl_2 (50 x 2 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (260 mg, 99,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 161,1.

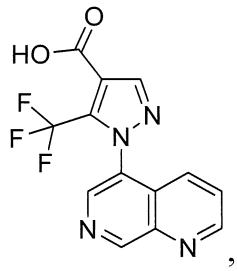
D. etyl 1-(1,7-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 145d



, 145d

5-hyđrazinyl-1,7-naphtyriđin (260 mg, 1,62 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (467,8 mg, 1,95 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50) để tạo hợp chất tiêu đề (100 mg, 17,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 337,0.

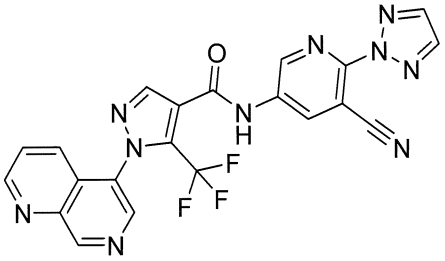
E. Axit 1-(1,7-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 145e



, 145e

Etyl 1-(1,7-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4- cacboxylat (100 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và nước (10 mL). Lithi hyđroxit (64,1 mg, 2,68 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khi đạt pH 5 bằng HCl (2 N), được tách chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề thô (75 mg, 90,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 309,0.

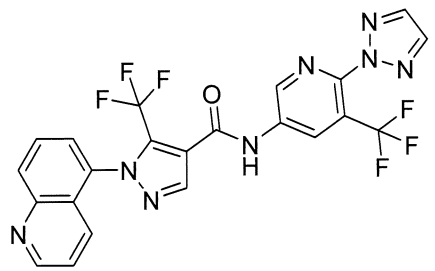
F. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,7-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 145



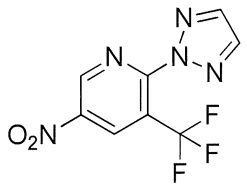
Axit 1-(1,7-naphtyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (75 mg, 0,24 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (54,36 mg, 0,29 mmol), pyriđin (115,49 mg, 1,46 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (149,25 mg, 0,97 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ $NaHCO_3$ (30 mL) bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (22% đến 52% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (35 mg, 30,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 477,0. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,50 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,22 (dd, J=1,5, 4,2 Hz, 1H), 9,14 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,90 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,94 (dd, J=4.2, 8,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H).

Ví dụ 146

N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 146



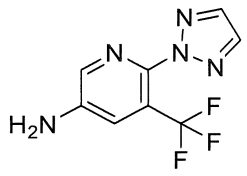
A. 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-3-(triflometyl)pyriđin, 146a



, 146a

Dung dịch chứa 3-clo-4-flonitrobenzen (1,2 g, 6,84 mmol) và 2H-1,2,3-triazol (0,567 g, 8,20 mmol) trong DMA khan được bổ sung K_2CO_3 (1,89 g, 13,67 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng etyl axetat (10 mL x 3). Sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 2-clo-5-nitro-3-(triflometyl)pyriđin, 146a (600 mg, hiệu suất 65,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,37 (s, 2 H), 9,16 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,68 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

B. 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin, 146b

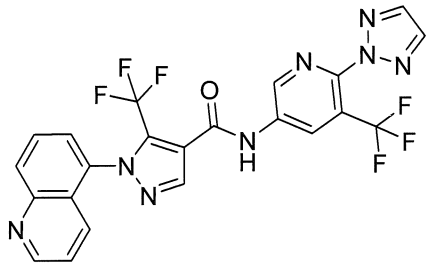


, 146b

Sắt (593 mg, 10,61 mmol) và amoni clorua (568 mg, 10,61 mmol) được thêm vào dung dịch 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-3-(triflometyl)pyriđin (550 mg, 1,78 mmol) trong MeOH/THF/H_2O (5 mL/10 mL/5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên 7~9. Phản ứng được lọc, và dung môi hữu cơ được cô đặc. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (10 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo etyl 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin, 146b (400 mg, hiệu suất 82,2%) dưới dạng chất

rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 230,0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,38 (s, 2 H), 7,43 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H).

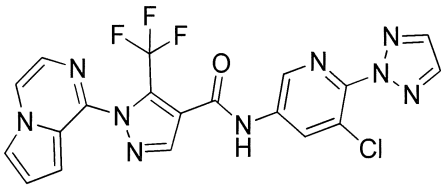
C. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 146



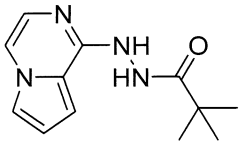
Phosphoryl oxyclorua (75,85 uL, 0,39 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (100 mg, 0,33 mmol), 6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-amin (89,51 mg, 0,39 mmol), pyriđin (263,26 uL, 3,26 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, 5 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp và bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3), hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_4SO4 khan, được lọc và được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (42% đến 72% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (120 mg, 70,9%). LCMS (ESI) m/z M+1: 518,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 2 H), 8,22 (s, 2 H), 8,35 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,91 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 11,45 (s, 1 H).

Ví dụ 147

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 147



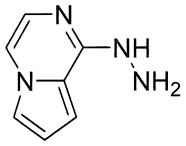
A. N'-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)pivalohyrazit, 147a



, 147a

Hỗn hợp của 1-clopyrolo[1,2-a]pyrazin (200 mg, 1,31 mmol), và pivalohyđrazit (346,47 mg, 2,62 mmol) trong MeCN (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo sản phẩm thô, sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ / etyl axetat = 100:0 đến 70:30). Dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm thô (200 mg, 61,5%).

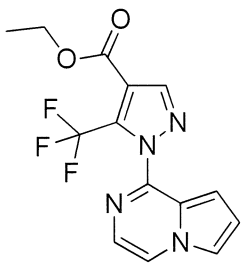
B. 1-hyđrazinylpyrolo[1,2-a]pyrazin, 147b



, 147b

Hỗn hợp N'-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)pivalohyđrazit (0,18 g, 0,73 mmol) và HCl trong đioxan (1 mL) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (133,85 mg, 100%).

C. etyl 1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 147c

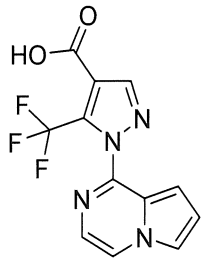


, 147c

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (348,25 mg,

1,45 mmol), 1-hyđrazinylpyrolo[1,2-a]pyrazin (133,85 mg, 0,73 mmol), DIEA (0,468 g, 3,63 mmol) và etanol (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100/0 đến 70/30) để tạo hợp chất tiêu đề (0,15 g, 58,7%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 325,0.

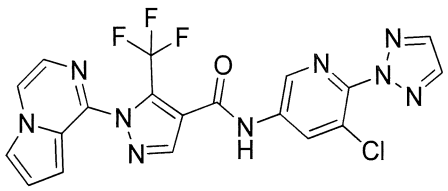
D. Axit 1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 147d



, 147d

Natri hyđroxit (34,05 mg, 0,85 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (160 mg, 0,43 mmol) trong THF/H_2O=1:1(10 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và 20 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được axit hóa bằng clohyđric 1M đến khi đạt độ pH=5 và được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ khan và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (100 mg, 79,3%).

E. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 147

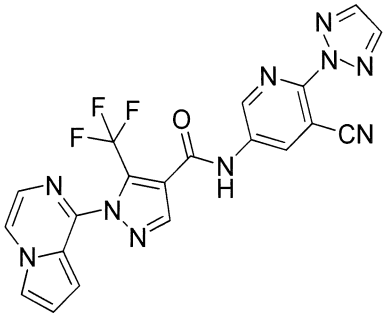


Axit 1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (100 mg, 0,34 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (66,04 mg,

0,34 mmol), pyriđin (0,14 mL, 1,69 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5 mL), và phosphoryl oxyclorua (0,12, 1,35 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (38% đến 68% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (66 mg, 40,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 473,9; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,78 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, J=2,20 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J=4,85 Hz), 8,03 (2 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,47 (1 H, d, J=4,85 Hz), 6,99 - 7,07 (1 H, m), 6,87 (1 H, d, J=4,19 Hz).

Ví dụ 148

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 148

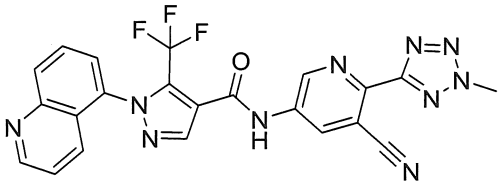


Axit 1-(pyrolo[1,2-a]pyrazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (180 mg, 0,18 mmol, 30% tinh khiết), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (33,94 mg, 0,18 mmol), pyriđin (43,26 mg, 0,55 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3 mL), và phosphoryl oxyclorua (41,93 mg, 0,27 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và được tách chiết với CH2Cl2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (43%

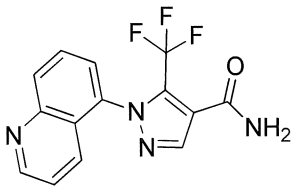
đến 63% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (11 mg, 12,9%). LCMS (ESI) m/z M+1: 454,9.0; ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (br s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,31 - 8,39 (m, 2 H), 8,15 (br s, 2 H), 7,89 (d, J=1,32 Hz, 1 H), 7,48 (d,J=4,63 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=4,19, 2,65 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=4,19 Hz, 1 H).

Ví dụ 149

N-(5-xyano-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 149



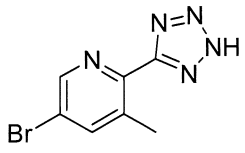
A. 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 149a



, 149a

HATU (2,79 g, 7,32 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (1,5 g, 4,88 mmol), NH_3/đioxan (19,53 mL, 9,77 mmol), DIEA (1,26 g, 9,77 mmol) trong CH_2Cl_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, 50 mL H_2O và 50 mL etyl axetat được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên MgSO4, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ / etyl axetat = 100:5 đến 100:50) để tạo hợp chất tiêu đề (1 g, 63,8%) có dạng chất rắn màu vàng.

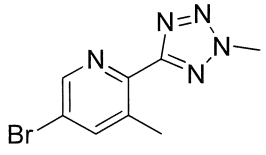
B. 5-bromo-3-metyl-2-(2H-tetrazol-5-yl)pyriđin, 149b



, 149b

Dung dịch 5-bromo-3-metylpicolinonitril (3,43 g, 17,39 mmol) trong DMF (30 mL) được thêm kẽm(II) clorua (2,37 g, 17,39 mmol) và natri azua (1,47 g, 22,61 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 16 giờ. Dung dịch được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

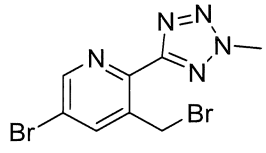
C. 5-bromo-3-metyl-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin, 149c



, 149c

Dung dịch 5-bromo-3-metyl-2-(2H-tetrazol-5-yl)pyriđin (2 g, 8,33 mmol) trong DMF (30 mL) được thêm kali cacbonat (5,76 g, 41,66 mmol) và iođometan (5,20 g, 36,66 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 60:40) để tạo hợp chất tiêu đề (480 mg, 23,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

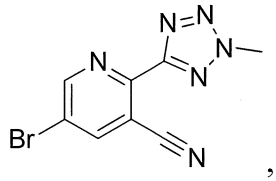
D. 5-bromo-3-(bromometyl)-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin, 149d



, 149d

Benzoic peroxyanhyđrit (28,60 mg, 0,12 mmol) được thêm vào dung dịch 5-bromo-3-metyl-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin (0,3 g, 1,18 mmol) và 1,3-đibromo-5,5-đimetylimiđazoliđin-2,4-đion (185,67 mg, 0,65 mmol) trong axetonitril (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong điều kiện N_2 trong 4 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tách chiết bằng axetat (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất tiêu đề (326 mg, 24,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 333,8.

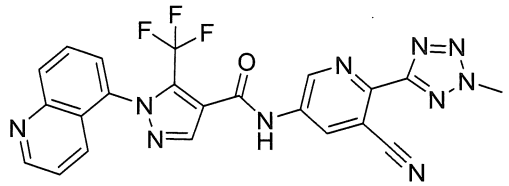
E. 5-bromo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)nicotinonitril, 149e



, 149e

Điiođin (333,84 mg, 1,32 mmol) được thêm vào dung dịch (bromometyl)-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl))pyriđin (296,00 mg, 0,26 mmol) trong amoni hyđrat (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tách chiết bằng axetat (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:0 đến 70:30) để tạo hợp chất tiêu đề (160 mg) có dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 267,0.

F. N-(5-xyano-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 149

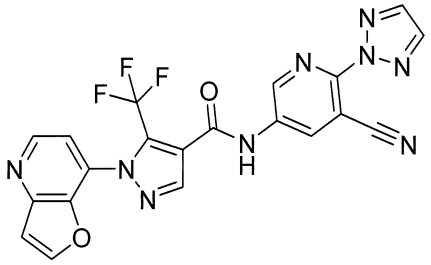


Hỗn hợp 5-bromo-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)nicotinonitril (160,0 mg, 0,31 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (188,76 mg, 0,62 mmol), và natri 2-metylpropan-2-olat (118,47 mg, 1,23 mmol) được hòa tan trong đioxan (10 mL) được thêm tris(đibenzylideneacton)đipalladium(0) (56,44 mg, 0,062 mmol) và (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphos phin) (35,67 mg, 0,062 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (26% đến 46% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (28 mg, 17,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 490,9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,46 (1 H, s), 9,27 (1 H, d, J=2,43 Hz), 9,04 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,84 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,63 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J=8,38 Hz), 7,93 - 7,99 (1 H, m), 7,89 - 7,93

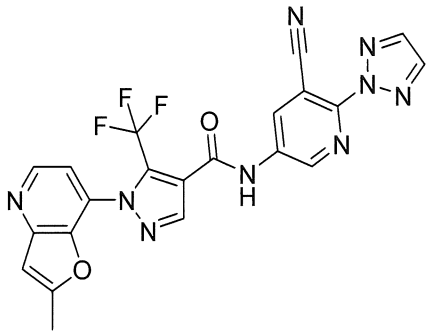
(1 H, m), 7,64 - 7,69 (1 H, m), 7,58 - 7,63 (1 H, m), 4,50 (3 H, s).

Ví dụ 150 và Ví dụ 151

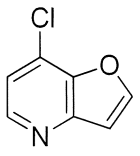
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 150

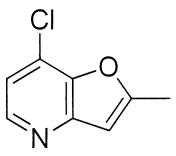


N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 151



A. Hỗn hợp 7-clo-2-metylfuro[3,2-b]pyriđin với 7-clofuro[3,2-b]pyriđin, 150a



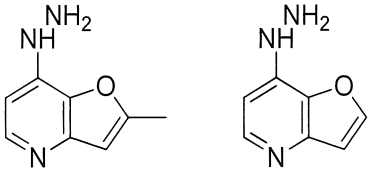


, 150a

Hỗn hợp của 7-clo-2-iođofuro[3,2-b]pyriđin (180 mg, 0,66 mmol), đixyclohexyl(2',6'điisopropoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (30 mg, 0,064 mmol), axit metylboronic (50 mg, 0,84 mmol), và K_3PO_4 (628 mg, 1,93 mmol) trong đioxan (6 mL) và H_2O (1,5 mL) được thêm điaxetoxypaladi (7,23 mg, 0,032 mmol) trong điều kiện N_2 và được gia nhiệt đến 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (10 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Cặn được tinh chế thêm

bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc =100:0 đến 50:50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được loại bỏ để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu nâu. (80 mg, hiệu suất 35%).

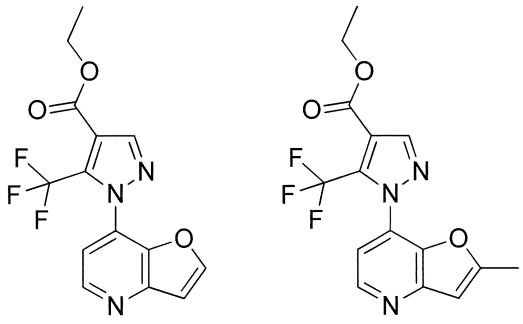
B. Hỗn hợp 7-hyđrazinyl-2-metylfuro[3,2-b]pyriđin và 7-hyđrazinylfuro[3,2-b]pyriđin, hợp chất 150b



, 150b

Hỗn hợp của 7-clo-2-metylfuro[3,2-b]pyriđin và 7-clofuro[3,2-b]pyriđin (80 mg, 0,23 mmol) và hyđrazin hyđrat (95 mg, 1.9 mmol) được gia nhiệt đến 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và trực tiếp được sử dụng cho bước tiếp theo.

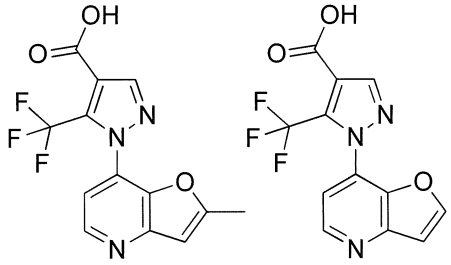
C. Hỗn hợp etyl 1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat và etyl 1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 150c



, 150c

Hỗn hợp 7-hyđrazinyl-2-metylfuro[3,2-b]pyriđin và 7-hyđrazinylfuro[3,2-b]pyriđin (65 mg, 0,21 mmol) được hòa tan trong etanol (20 mL), và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (111,96 mg, 0,50 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50) để tạo hợp chất tiêu đề (50 mg, hiệu suất 35%) dưới dạng dầu màu nâu.

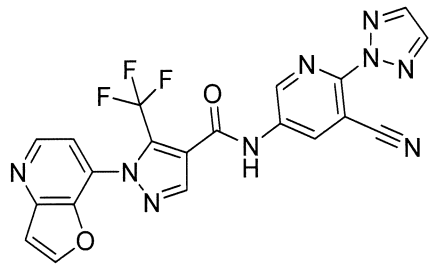
D. Hỗn hợp axit 1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic và axit 1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 150d



, 150d

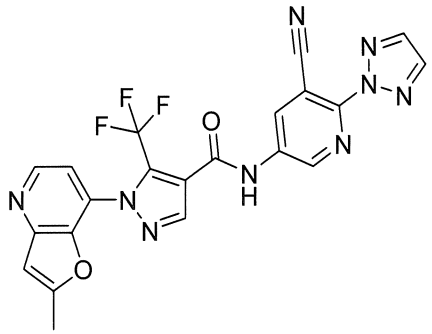
Hỗn hợp etyl 1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat và etyl 1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (50 mg, 0,075 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) và nước (1 mL). Lithi hyđroxit (62,95 mg, 1,5 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. THF được loại bỏ và cặn thu được rửa với ete (5 mL). Lớp chứa nước được thêm HCl 3M để điều chỉnh hỗn hợp đến pH bằng 1 và pha chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu (50 mg).

E. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 150



, và

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 151



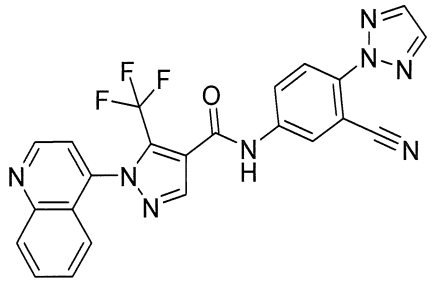
Hỗn hợp axit 1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic và axit 1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (50 mg, 0,082 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (15,3 mg, 0,082 mmol), và pyriđin (19,5 mg, 0,25 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3 mL), và phosphoryl oxyclorua (18,9 mg, 0,12 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (22% đến 52% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 150 (5 mg, 13%). LCMS (ESI) m/z M+1: 465,9. 1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 9,07 (br s, 1 H) 8,89 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,79 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,34 (d, J=2,43 Hz, 1H) 8,14 (s, 2 H) 7,71 (d, J=5,29 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=2,43 Hz, 1 H); và

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylfuro[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 151 (4 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,14 (s, 2 H), 7,68 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 2,61 (d, J=0,88 Hz, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0.

Ví dụ 152

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-

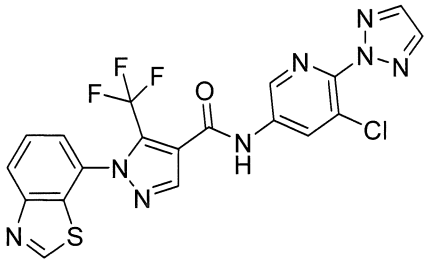
(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 152



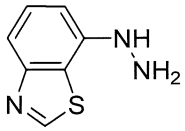
Phosphoryl oxyclorua (48,54 uL, 0,52 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, (80 mg, 0,26 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril (53,04 mg, 0,29 mmol), pyriđin (210,61 uL, 2,60 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó 5 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp. K2CO3 bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (45 mg, 36,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 475,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=7,28 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,11 - 8,16 (m, 1 H), 8,22 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,26 - 8,28 (m, 2 H), 8,43 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,18 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 11,22 (s, 1 H).

Ví dụ 153

1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 153



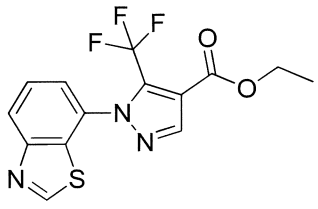
A. 7-hyđrazinylbenzo[d]tiazol, 153a



, 153a

Hỗn hợp của palađi(II) (pi-xinamyl) clorua đime (24,2 mg, 0,047 mmol) và N-[2-(đi-1-ađamantylphosphino) phenyl] morpholin (43,31 mg, 0,093 mmol) trong đioxan (2,5 mL) được tẩy bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. 7-bromobenzo[d]tiazol (200 mg, 0,93 mmol) và t-BuONa (179,56 mg, 1,87 mmol) được thêm vào hỗn hợp và được tẩy bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng hyđrazin (93,53 mg, 1,87 mmol) qua ống tiêm và được tẩy bằng argon (4 lần). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng etyl axetat (20 mL). Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 7-hyđrazinylbenzo[d]tiazol (150 mg, sản phẩm thô) dưới dạng chất rắn màu đen.

B. etyl 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 153b

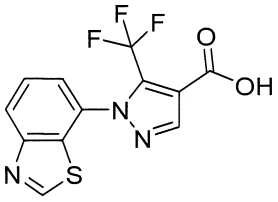


, 153b

Dung dịch 7-hyđrazinylbenzo[d]tiazol, 153a (150 mg, 0,91 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (327 mg, 1,36 mmol) trong EtOH (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ

100/0 đến 70/30). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm tiêu đề (130 mg, hiệu suất 42,0 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

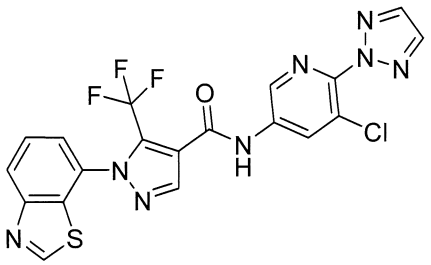
C. Axit 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 153c



, 153c

Dung dịch của etyl 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 153b (130 mg, 0,38 mmol), $LiOH.H_2O$ (23,98 mg, 0,57 mmol) trong EtOH /H_2O (2/1, 2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch HCl 1N được thêm vào để trung hòa dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm tiêu đề (100 mg, hiệu suất 83,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

D. 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 153

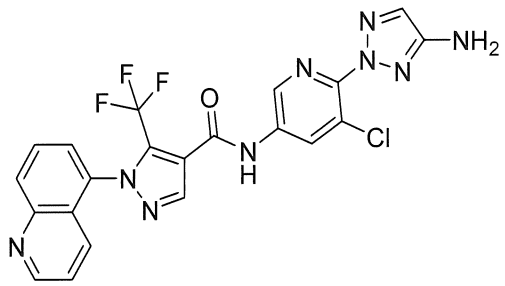


Phosphoryl oxyclorua (39,71 uL, 0,43 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(benzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 153c (66,73 mg, 0,21 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (50 mg, 0,26 mmol), pyriđin (172,28 uL, 2,13 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó 5 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp. K2CO3 bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng

Mg_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (180 mg, 60,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 490,9. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 8,06 (s, 2 H), 8,32 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,72 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

Ví dụ 154

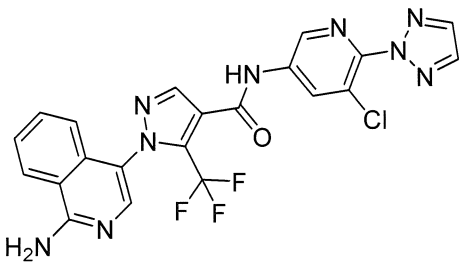
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 154



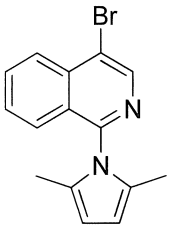
DPPA (95,92 mg, 0,35 mmol) và TEA (118,83 ul, 0,87 mmol) được thêm vào dung dịch axit 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)- 1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic, hợp chất 109 (160 mg, 0,29 mmol) trong DMF (5 mL) trong áp suất không khí có N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (40% đến 70% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (45 mg, 30,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 499,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,51 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 2 H), 8,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,58 - 8,62 (m, 2 H), 8,79 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,06 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,23 (br s, 1 H).

Ví dụ 155

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 155



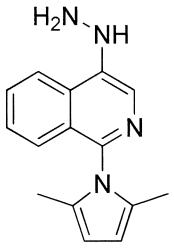
A. etyl 1-(2-clo-4-fluoropheny)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 155a



, 155a

Dung dịch 4-bromoisoquinolin-1-amin (5,5 g, 24,656 mmol), hexan-2,5-đion (3,377 g, 29,59 mmol) và p-TSA (93,8 mg, 0,49 mmol) trong toluen (50 mL) được nung nóng đến hồi lưu trong 36 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (3,3 g, hiệu suất 42,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 302,9.

B. 1-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-hyđrazinylisoquinolin, 155b

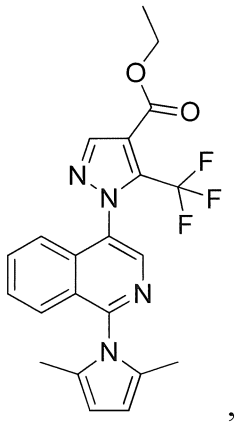


, 155b

Hỗn hợp của etyl 1-(2-clo-4-flophenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 155a (2,6 g, 8,63 mmol), hyđrazin (864,30 mg, 17,27 mmol), palađi(II) (pi-xinamyl) clorua đime (134,17 mg, 0,26 mmol) và N-[2-(đi-1-ađamantylphosphino)phenyl]morpholin (240,14 mg, 0,52 mmol) và t-BuONa (2486,21 mg, 25,90 mmol) trong đioxan (50 mL) với áp suất không khí có N_2 được khuấy ở 60°C trong 10 giờ. Sau khi lọc thông qua tấm đất điatomit, hỗn hợp được

phân chia giữa H_2O (50 mL) và CH_2Cl_2 (100 x 3 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm tiêu đề dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 253.

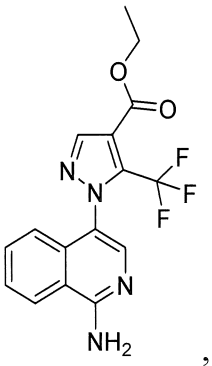
C. etyl 1-(1-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 155c



, 155c

Dung dịch của 1-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-hyđrazinylisoquinolin, 155b (3,3 g, 8,63 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (2,90 g, 12,09 mmol) trong EtOH (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm (3,5 g, hiệu suất 94,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 429.

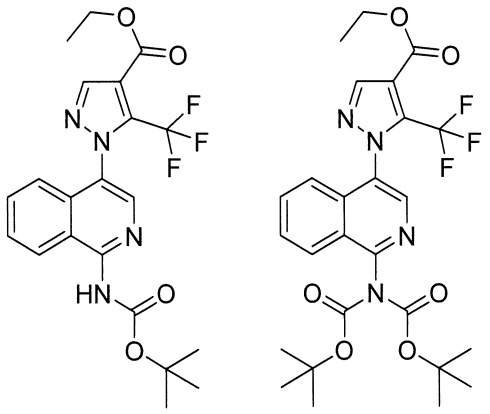
D. etyl 1-(1-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 155d



, 155d

Dung dịch của etyl 1-(1-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 4c (3,4 g, 7,94 mmol) và hyđroxylamin hyđroclorua (13,24 g, 190,47 mmol) trong EtOH (120 mL) được nung nóng đến hồi lưu trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ và cặn được bazơ hóa bằng cách thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL). Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (100 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được thu thập, làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm tiêu đề (1,6 g, hiệu suất 57,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) m/z M+1: 350,9.

E. hỗn hợp etyl 1-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat và etyl 1-(1-((đi-tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 155e

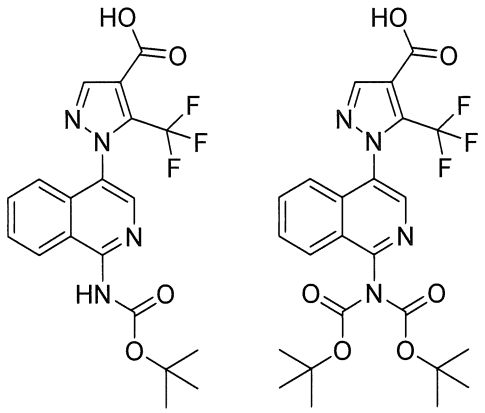


, 155e

Dung dịch của etyl 1-(1-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 155d (600 mg, 1,71 mmol) và Boc_2O

(1121,47 mg, 5,14 mmol), DMAP (10,46 mg, 0,086 mmol) và TEA (715,22 ul, 5,14 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm tiêu đề (650 mg, hiệu suất 68,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

F. Hỗn hợp axit 1-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic; Axit 1-(1-((đi-tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 155f

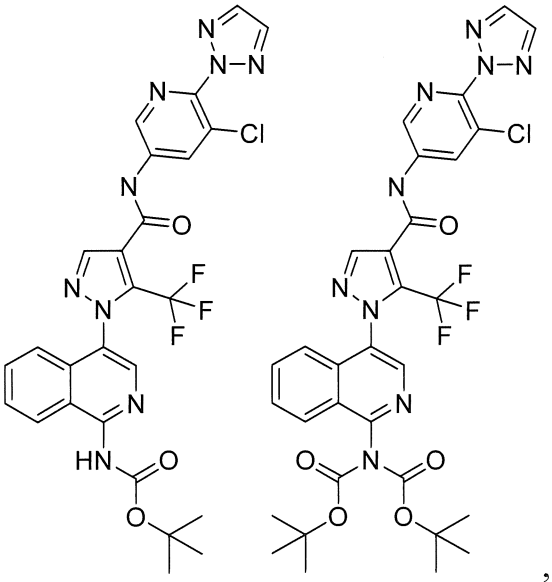


, 155f

Dung dịch của hỗn hợp etyl 1-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat và etyl 1-(1-((đi-tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 4e (420 mg, 0,42 mmol), LiOH (35,22 mg, 0,84 mmol) trong EtOH /H_2O (2/1, 0,75 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch HCl 1N được thêm vào để trung hòa dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm tiêu đề (400 mg, sản phẩm thô) dưới dạng chất rắn màu trắng.

G. Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)cacbamat và đi-*tert*-butyl (4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-

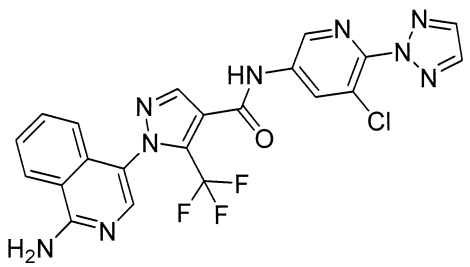
1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)cacbamat, 155g



, 155g

Phosphoryl oxyclorua (63,18 uL, 0,68 mmol) được thêm vào dung dịch của hỗn hợp axit 1-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic; Axit 1-(1-((đi-tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 155f (150 mg, 0,15 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (86,18 mg, 0,44 mmol), pyriđin (274,09 uL, 3,39 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, 5 mL nước được thêm vào hỗn hợp. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp các sản phẩm chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. LCMS (ESI) m/z M+1: 544,2.

H. 1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 155

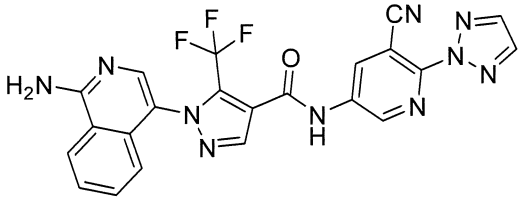


Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-

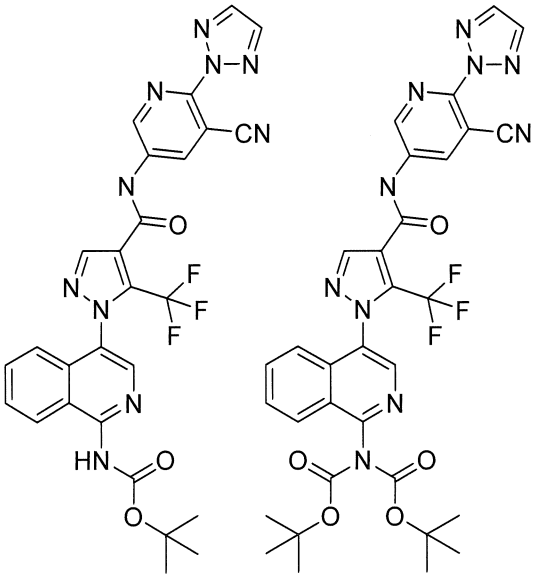
yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)cacbamat và đi-*tert*-butyl (4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)cacbamat, 155g (180 mg, 0,12 mmol) và HCl trong đioxan (4N, 1,3 mL) trong CH_2Cl_2 (2,6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. NaHCO3 bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (14% đến 44% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (100 mg, 70,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 499,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,04 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,64 - 8,75 (m, 3 H), 8,90 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,57 (br s, 2 H), 11,48 (s, 1 H).

Ví dụ 156

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 156



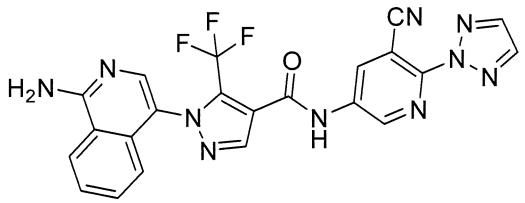
A. Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)cacbamat và đi-*tert*-butyl (4-(4-((5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)cacbamat, 156a



, 156a

Phosphoryl oxyclorua (97,104 uL, 1,042 mmol) được thêm vào dung dịch của hỗn hợp axit 1-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic và axit 1-(1-((đi-tert-butoxycacbonyl)amino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 155f (220 mg, 0,22 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (145,46 mg, 0,71 mmol), pyriđin (421,29 uL, 5,21 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. NaHCO3 bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô (300 mg). LCMS (ESI) m/z M+1: 535,1.

B. 1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 156

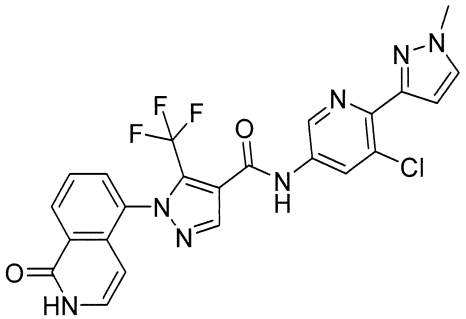


Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-((5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)cacbamat và đi-*tert*-

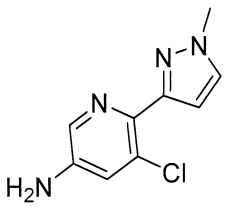
butyl (4-(4-((5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)cacbamat, 155g (300 mg, 0,12 mmol) và HCl trong đioxan (4N, 1,3 mL) trong CH_2Cl_2 (2,6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. NaHCO3 bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (25% đến 55% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (115 mg, 49,3%). LCMS (ESI) m/z M+1: 491,1; ^{1}H NMR (400 MHz, AXETONITRIL-d_3) δ ppm 9,06 (br s, 1 H), 8,83 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,11 (br s, 2 H), 7,98 - 8,05 (m, 2 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,21 (d, J=8,38 Hz, 1 H).

Ví dụ 157

N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 157



A. 5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-amin, 157a

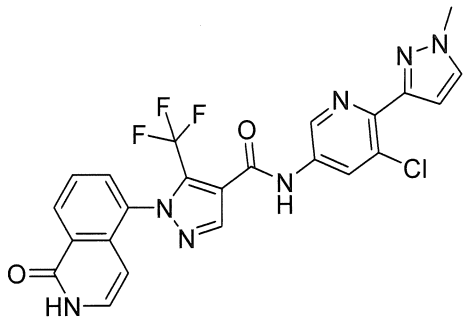


, 157a

$Pd_2(dba)_3$ (176,56 mg, 0,19 mmol) và Xphos (183,83 mg, 0,39 mmol) được thêm

vào dung dịch của 6-bromo-5-clopyriđin-3-amin (800 mg, 3,86 mmol), 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1203,52 mg, 5,78 mmol) và K_3PO_4 (2,456 g, 11,57 mmol) trong đioxan/H_2O (6/1, 20 mL) trong áp suất không khí có N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 157a (530 mg, hiệu suất 59,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 209,1.

B. N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 157

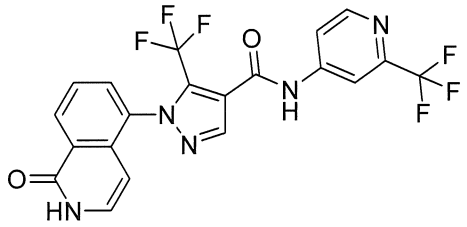


Phosphoryl oxyclorua (115,35 uL, 1,24 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (400 mg, 1,24 mmol), 5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-amin (344,28 mg, 1,49 mmol), pyriđin (1000,9 uL, 12,38 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp và $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng lên 7~8. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (29% đến 59% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (190 mg, 29,0%). LCMS (ESI) m/z M+1: 513,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,94 (s, 3 H), 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,30 (t, J=6,50 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,42 - 8,48 (m, 2

H), 8,56 (s, 1 H), 8,88 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 11,13 (s, 1 H), 11,64 (br d, J=5,51 Hz, 1 H).

Ví dụ 158

1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 158

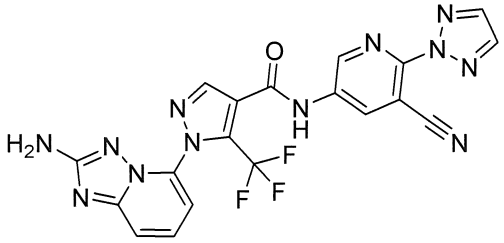


Phosphoryl oxyclorua (6,64 g, 43,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch axit 1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (7,60 g, 21,7 mmol), 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (3,51 g, 21,7 mmol) trong pyriđin (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (500 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (5% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%). Các phần cất mong muốn được thu thập được điều chỉnh đến khi đạt pH 7-8 bằng $NaHCO_3$ chứa nước (10%). Dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn màu trắng được tạo thành. Chất rắn được thu thập và rửa bằng nước (3 x 300 mL) và được làm khô để tạo hợp chất tiêu đề (5,90 g, 58,1%). LCMS (ESI) m/z M+1: 467,9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,66 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,67 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=5,62, 1,65 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,70 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,35 (s, 1 H), 11,64 (br d, J=5,29 Hz, 1 H).

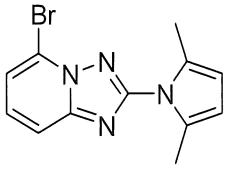
Ví dụ 159

1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-

yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 159



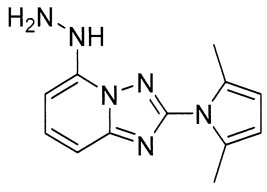
A. 5-bromo-2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin, 159a



, 159a

Hexan-2,5-đion (428,6 mg, 3,76 mmol) được thêm vào dung dịch 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-2-amin (400 mg, 1,88 mmol) và axit axetic (215 µL) trong toluen (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 155°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 40/60). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 5-bromo-2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin dưới dạng chất rắn màu vàng (500 mg, 91%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 292,9

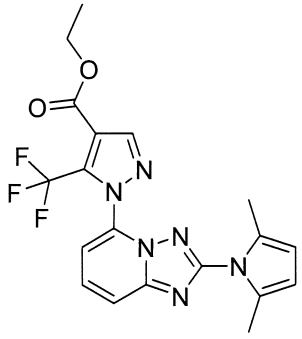
B. 2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-5-hyđrazinyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin, 159b



, 159b

5-bromo-2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin (500 mg, 1,72 mmol) trong hyđrazin monohyđrat (1 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Chất rắn được lọc và được rửa bằng nước (2 mL x 3). Chất rắn được thu thập và làm khô để tạo 2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-5-hyđrazinyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin dưới dạng chất rắn màu trắng (416 mg, sản phẩm thô).

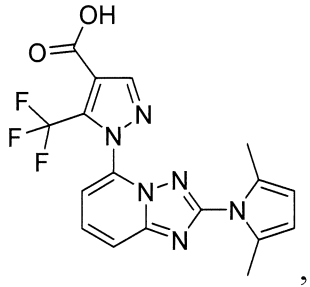
C. etyl 1-(2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 159c



, 159c

Etyl (*Z*)-2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (824,8 mg, 3,43 mmol) được thêm vào dung dịch 2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-5-hyđrazinyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin (416 mg, 1,72 mmol) trong etanol (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo etyl 1-(2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (650 mg, 90%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 419,1.

D. Axit 1-(2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 159d

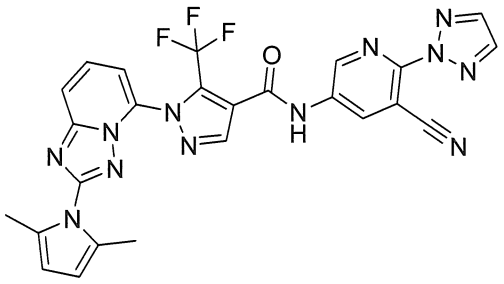


, 159d

Lithi hyđroxit monohyđrat (49,7 mg, 1,2 mmol) được thêm vào etyl 1-(2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (330 mg, 0,79 mmol) trong etanol/nước (2:1, 3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô

được hòa tan trong 2 mL nước và HCl 1M được thêm vào để điều chỉnh pH lên 6~7. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc để tạo axit 1-(2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (307 mg, sản phẩm thô).

E. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 159e

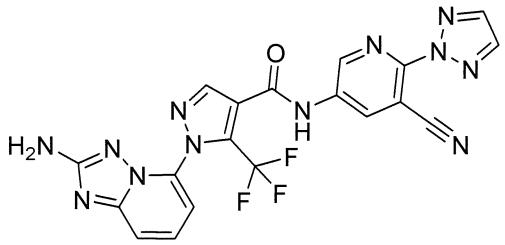


, 159e

$POCl_3$ (143,3 µL, 1,54 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (300 mg, 0,77 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 7b (172 mg, 0,922 mmol) và pyriđin (622 µL, 7,69 mmol) trong điclometan (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp, $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL) được thêm vào và pH được điều chỉnh lên 7-8. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (5 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100) để tạo N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (260 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,16 (s, 6 H), 5,86 (s, 2 H), 7,94 (d, J=6,61 Hz, 1 H), 8,03 (t, J=8,27 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 8,89 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz,

1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 558,9.

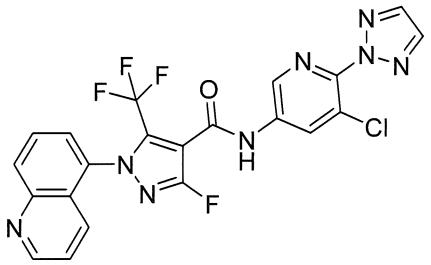
F. 1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 159



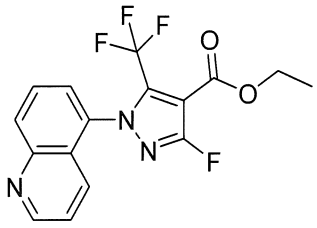
Dung dịch N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2,5-đimetyl-1H-pyrol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (200 mg, 0,357 mmol) trong TFA (2 mL) và đioxan/nước (4:1, 4 mL) được khuấy ở 70°C trong 5 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên 7~8. Pha nước được tách chiết bằng etyl axetat (5 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (25% đến 55% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng NH_4HCO_3 10 mM) để tạo 1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (12 mg, hiệu suất 7%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,46 (dd, J=5,95, 2,20 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 2 H), 8,31 (s, 2 H), 8,77 (s, 1 H), 8,93 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,17 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 558,9.

Ví dụ 160

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 160



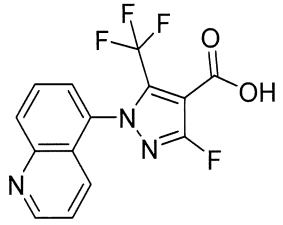
A. etyl 3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 160a



, 160a

Etyl 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 13b (1 g, 2,98 mmol) được hòa tan trong axetonitril (8 mL) và nước (8 mL) và bạc (II) florua (2,18 g, 14,9 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nơi tối và được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và được rửa bằng CH_3CN (200 mL), dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế. Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được đông khô để tạo etyl 3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (30 mg). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 354,0.

B. Axit 3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 160b

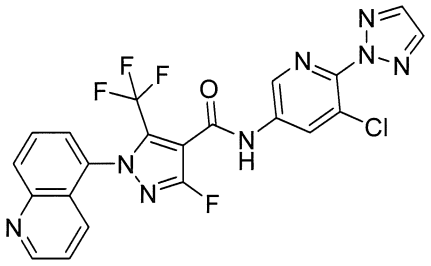


, 160b

Etyl 3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (30 mg, 0,035 mmol) được hòa tan trong THF (2 mL) và nước (2 mL) và lithi hyđroxit (8,41 mg, 0,35 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo axit 3-flo-

1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg, 73,5%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 325,9.

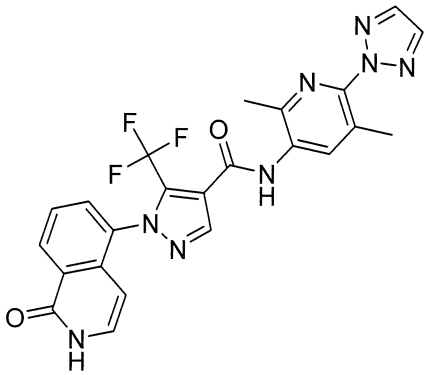
C. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 160



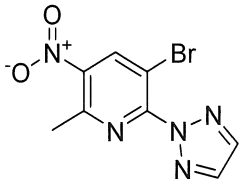
$POCl_3$ (86,5 mg, 0,56 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (30 mg, 30% tinh khiết bởi HPLC, 0,026 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (7,6 mg, 0,038 mmol) và pyriđin (133,8 mg, 1,69 mmol) trong điclometan (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (37% đến 57% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-flo-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamitt (2,5 mg, 18,7 %). ^1H NMR (400MHz, AXETONITRIL-d3) δ ppm 9,75 (br s, 1H), 9,06 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,63 (dd, J=4,1, 8,7 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 502,9.

Ví dụ 161

N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 161



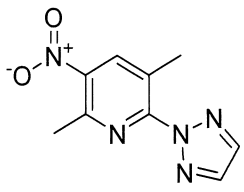
A. 3-bromo-6-metyl-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 161a



, 161a

3-bromo-2-clo-6-metyl-5-nitropyriđin (4,0 g, 15,9 mmol) và 1H-1,2,3-triazol (1,43 g, 20,7 mmol) được hòa tan trong axetonitril (30 mL) và kali cacbonat (3,30 g, 23,9 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. NH_4Cl bão hòa (100 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng EtOAc (200 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu tím. Dầu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 85/15). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu tím (2,5 g, hiệu suất 55,3%).

B. 2,5-đimetyl-3-nitro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 161b

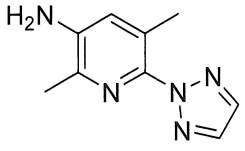


, 161b

3-bromo-6-metyl-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin (1,0 g, 3,52 mmol) và axit metylboronic (316,1 mg, 5,28 mmol) được hòa tan trong đioxan (20 mL), paladi điaxetat (79,0 mg, 0,35 mmol), Xantphos (407,4 mg, 0,70 mmol) và kali cacbonat

(973 mg, 7,04 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng N_2 trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, sau đó được lọc và cặn được rửa bằng EtOAc (50 mL x 3). Hỗn hợp dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 40/60). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (700 mg, 90,7%).

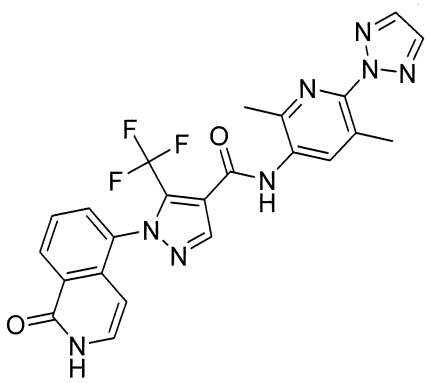
C. 2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 161c



, 161c

2,5-đimetyl-3-nitro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin (200 mg, 3,19 mmol), sắt (1,07 g, 19,2 mmol), và NH_4Cl (1,03 g, 19,2 mmol) được thêm vào hỗn hợp THF (20 mL) và nước (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (50 mL x 3). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 40/60). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (360 mg, 59,6%). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,82 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,78 (br s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

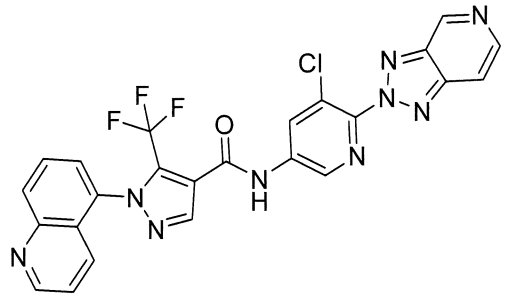
D. N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 161



$POCl_3$ (304 mg, 1,98 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (213,2 mg, 0,66 mmol), 2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (150 mg, 0,79 mmol) và pyriđin (522,5 mg, 6,61 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ và ở 40°C trong 3 giờ. $NaHCO_3$ (30 mL) bão hòa được thêm vào và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (33% đến 63% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo sản phẩm (190 mg, 57,4 %). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,60 (br d, J=5,7 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,65 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=6,1, 7,2 Hz, 1H), 5,67 (d, J=7,3 Hz, 1H), 2,47 (br s, 3H), 2,19 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,0.

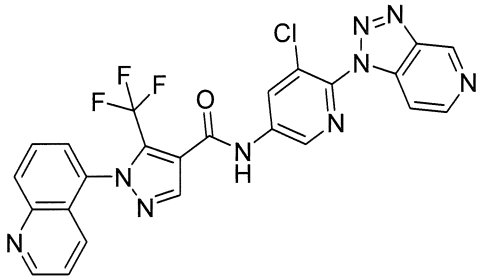
Ví dụ 162 và Ví dụ 163

N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 162

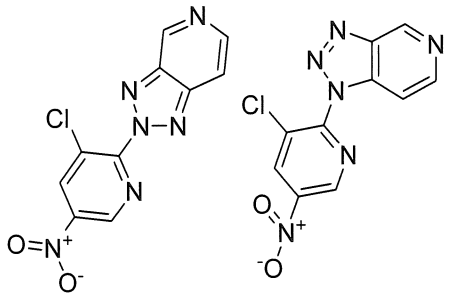


và

N-(6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 163



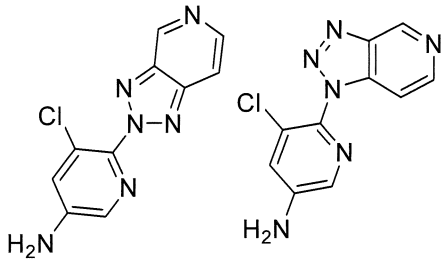
A. Hỗn hợp 2-(3-clo-5-nitropyridin-2-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và 1-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin, 162a



, 162a

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (0,62 g, 5,18 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2,3-điclo-5-nitropyriđin (1 g, 5,18 mmol) và kali cacbonat (3,58 g, 25,9 mmol) trong axetonitril (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =1:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 0:1). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (580 mg, 40%).

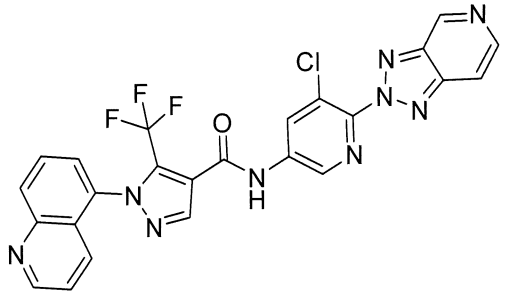
B. Hỗn hợp 6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-amin và 6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-5-clopyriđin-3-amin, 162b



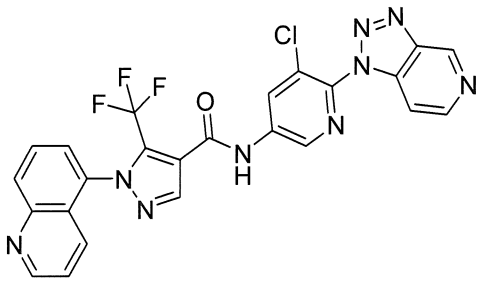
, 162b

Sắt (0,535 g, 9,58 mmol) và amoni clorua (0,512 g, 9,58 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2-(3-clo-5-nitropyridin-2-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và 1-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (530 mg, 0,958 mmol) trong THF (20 mL), nước (10 mL) và metanol (10 mL). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 2). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu (330 mg, 69,8%).

C. N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 162



và N-(6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 163



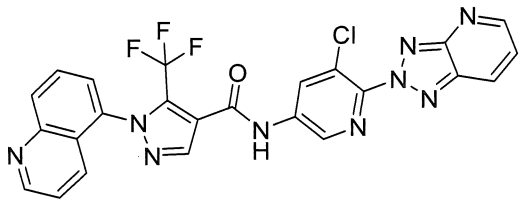
$POCl_3$ (0,49 mL, 5,36 mmol) được thêm vào hỗn hợp 6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-amin và axit 6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-5-clopyriđin-3-amin (330 mg, 1,34 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (493,9 mg, 1,61 mmol), và pyriđin (0,54 mL, 6,70 mmol) trong điclometan (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo (27% đến 57% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 162 (340 mg, 47,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,73 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 9,06 - 9,12 (2 H, m), 8,87 (1 H, d, J=2,20 Hz), 8,77 (1 H, d, J=5,95 Hz), 8,75 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J=8,60 Hz), 8,07 (1 H, d, J=5,51 Hz), 7,98 - 8,03 (1 H, m), 7,94 - 7,98 (1 H, m), 7,69 - 7,76 (2 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 535,9; và

N-(6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 163 (70 mg, 9,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,77 (1 H, s), 9,53 (1 H, d, J=0,88 Hz), 9,08 - 9,18 (2 H, m), 8,88 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,78 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, J=5,95 Hz), 8,37 - 8,44 (2 H, m), 7,98 - 8,09 (2 H, m), 7,83 - 7,89 (1 H, m), 7,75 - 7,82 (1 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 535,9

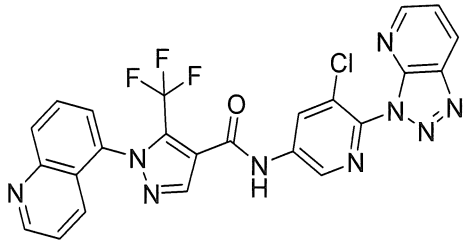
Ví dụ 164 và Ví dụ 165

N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-

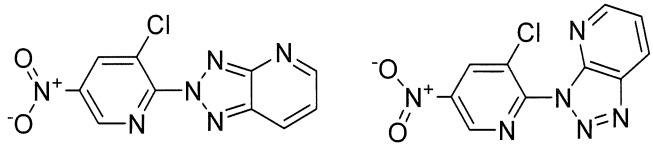
(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 164



và N-(6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 165



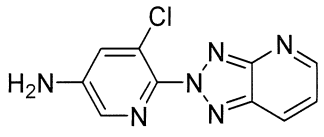
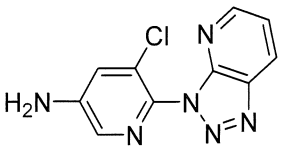
A. Hỗn hợp 2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin và 3-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin, 164a



, 164a

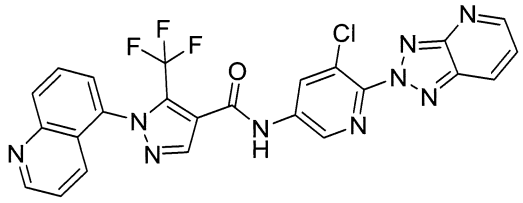
1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (3,5 g, 18,14 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2,3-điclo-5-nitropyriđin (2,18 g, 18,14 mmol) và kali cacbonat (7,5 g, 54,41 mmol) trong axetonitril (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 70:30). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (4,2 g, 83,7%).

B. Hỗn hợp 6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-amin và 6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-5-clopyriđin-3-amin, 164b

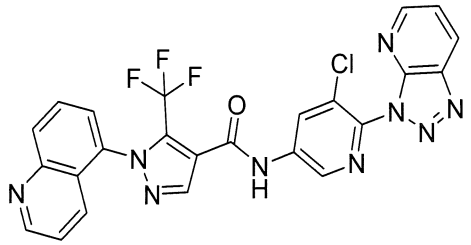


, 164b

Sắt (2,02 g, 36,1 mmol) và amoni clorua (1,93 g, 36,1 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2-(3-clo-5-nitropyridin-2-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin và 3-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin (4,0 g, 7,23 mmol) trong THF (40 mL), nước (10 mL) và metanol (20 mL). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 3). Hỗn hợp các sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 10:1 đến 1:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu (3,2 g, 86,1%).

C. N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 164



và N-(6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 165



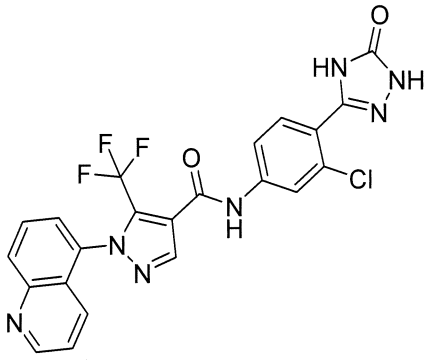
$POCl_3$ (239 mg, 1,56 mmol) được thêm vào hỗn hợp 6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-amin và axit 6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-5-

clopyriđin-3-amin (200 mg, 0,39 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (143,5 mg, 0,47 mmol), và pyriđin (185 mg, 2,34 mmol) trong điclometan (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 4 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết với điclometan (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC pha đảo (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 164 (35,7, 16,9%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,44 (s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,84 (br d, J=3,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (br dd, J=8,2, 16,5 Hz, 2H), 8,01 - 7,88 (m, 2H), 7,76 - 7,59 (m, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 535,9 và

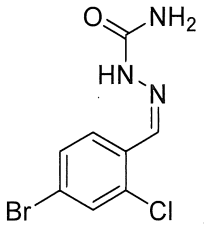
N-(6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 165 (21 mg, 9,6%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,51 (s, 1H), 9,08 (dd, J=2,2, 3,5 Hz, 1H), 9,02 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,84 - 8,75 (m, 3H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (dd, J=4,6, 8,4 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 535,9.

Ví dụ 166

N-(3-clo-4-(5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 166



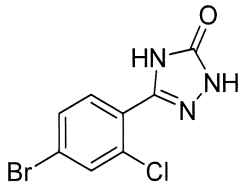
A. 2-(4-bromo-2-clobenzyliđen)hyđrazin-1-carboxamit, 166a



, 166a

Dung dịch 4-bromo-2-clobenzalđehit (5,0 g, 22,78 mmol), natri axetat (3,74 g, 45,57 mmol), hyđrazincarboxamit (1,71 g, 22,78mmol) trong metanol (50 mL) và nước (50 mL) được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc. Chất rắn được rửa với etyl axetat (10 mL x 3). Chất rắn được làm khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (3 g, 47,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,63 (br s, 2 H), 7,54 (dd, J=8,60, 1,76 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,12 - 8,19 (m, 2 H), 10,55 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 277,9.

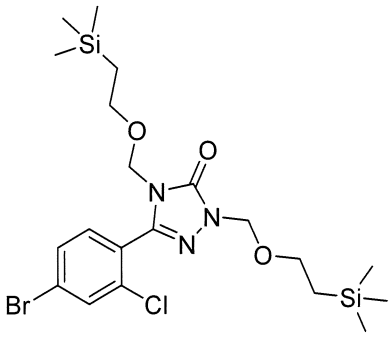
B. 5-(4-bromo-2-clophenyl)-2,4-đihyđro-3H-1,2,4-triazol-3-on, 166b



, 166b

Brom (931,5 µL, 18,1 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch 2-(4-bromo-2-clobenzyliđen)hyđrazin-1-carboxamit (2,0 g, 7,23 mmol) trong axit axetic (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, TMEB (60 mL) được thêm vào hỗn hợp và được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được làm khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (1 g, 50%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 275,9

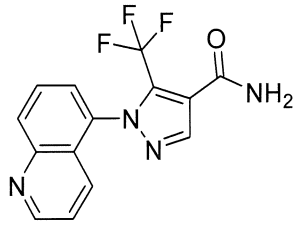
C. 5-(4-bromo-2-clophenyl)-2,4-bis((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2,4-đihyđro-3H-1,2,4-triazol-3-on, 166c



, 166c

Natri hyđroxit (437,1 mg, 10,93 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 5-(4-bromo-2-clophenyl)-2,4-đihyđro-3H-1,2,4-triazol-3-on (1,0 g, 3,64 mmol) trong DMF (10 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (2,579 mL, 14,57 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua một đêm. Nước (20 mL) được thêm vào phản ứng và pha chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu không màu (400 mg, hiệu suất 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm -0,05 - -0,02 (m, 9 H), -0,01 - 0,01 (m, 9 H), 0,80 - 0,87 (m, 2 H), 0,94 - 1,00 (m, 2 H), 3,52 - 3,59 (m, 2 H), 3,68 - 3,74 (m, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 7,40 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=8,27, 1,87 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=1,76 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 536,2

D. 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 166d

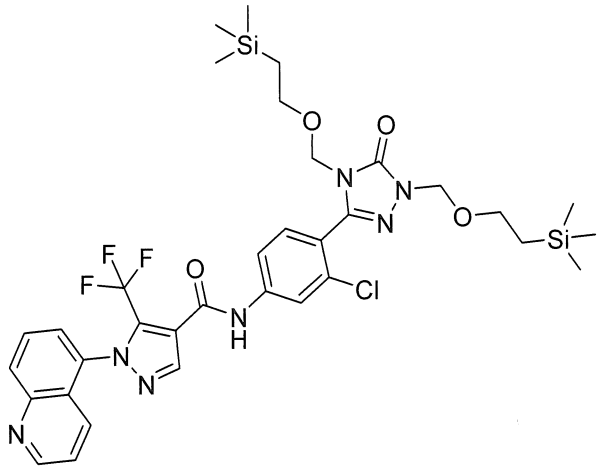


, 166d

HBTU (1,65 g, 4,35 mmol) được thêm vào hỗn hợp axit 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (0,89 g, 2,90 mmol), amoni clorua (775 mg, 14,5 mmol), DIEA (2,46 mL, 14,5 mmol) trong DMF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng. Lớp nước được tách chiết với etyl axetat (30 mL x 3). Lớp hữu cơ được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (600 mg, hiệu suất 65%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 307,0.

E. N-(3-clo-4-(5-oxo-1,4-bis((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 166e

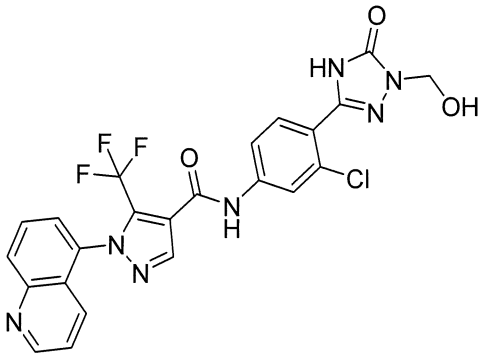


, 166e

Pd $(OAc)_2$ (15,95 mg, 0,071 mmol) và Xantphos (41,1 mg, 0,071 mmol) được thêm vào dung dịch 5-(4-bromo-2-clophenyl)-2,4-bis((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-2,4-đihyđro-3H-1,2,4-triazol-3-on (380 mg, 0,71 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (293 mg, 0,92 mmol) và xesi cacbonat (810 mg, 2,49 mmol) trong đioxan (5 mL) trong áp suất không khí có N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (480 mg, hiệu suất 76%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 760,1.

F. N-(3-clo-4-(1-(hyđroxymetyl)-5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1-

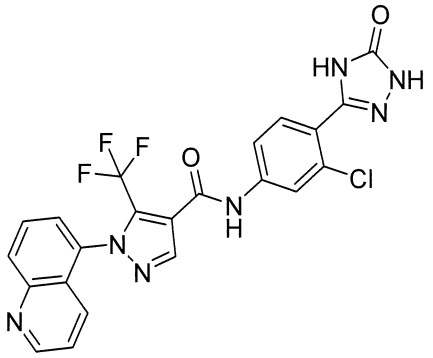
(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 166f



, 166f

N-(3-clo-4-(5-oxo-1,4-bis((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (400 mg, 0,45 mmol) trong TFA/DCM (1:2, 1,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để tạo sản phẩm thô được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 531,0

G. N-(3-clo-4-(5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 166

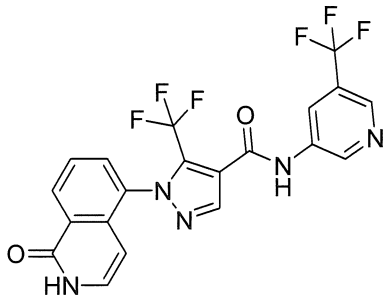


N-(3-clo-4-(1-(hyđroxymetyl)-5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (386 mg, 0,525 mmol) và TEA (1061 mg, 10,49 mmol) trong metanol (5 mL) được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (20% đến 50% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg, hiệu suất 45,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,58 - 7,71 (m, 3 H), 7,77 (dd, J=8,60, 1,98 Hz, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 1 H), 8,06

(d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,06 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 10,93 (br s, 1 H), 11,77 (br s, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 489,9

Ví dụ 167

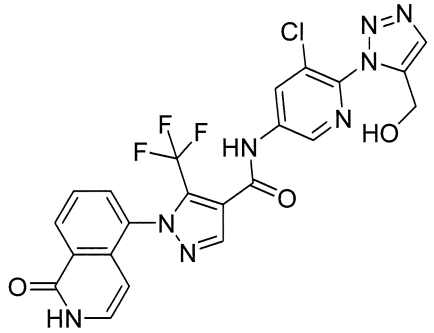
1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 167



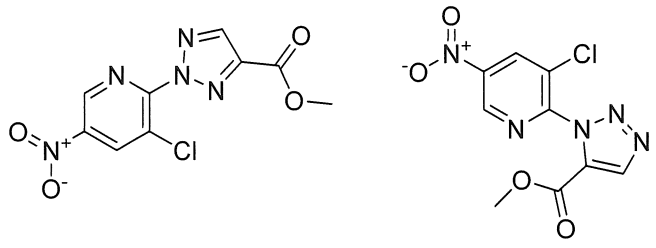
$POCl_3$ (227 mg, 1,48 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (345,9 mg, 0,888 mmol), và 5-(triflometyl)pyriđin-3-amin (120 mg, 0,74 mmol) trong pyriđin (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ và ở 40°C trong 3 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH lên 7-8 và hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (37% đến 57% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (130 mg, 37%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,68 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 11,18 (s, 1 H), 11,64 (br d, J=4,63 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 467,9

Ví dụ 168

N-(5-clo-6-(5-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 168



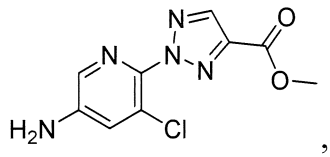
A. Hỗn hợp metyl 2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat và metyl 1-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat, 168a



, 168a

Kali cacbonat (10,0 g, 72,5 mmol) được thêm vào dung dịch 2,3-điclo-5-nitropyriđin (7,0 g, 36,3 mmol) và metyl 1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (4,61 g, 36,3 mmol) trong MeCN (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 40:60). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (8,8 g, hiệu suất 42,8%).

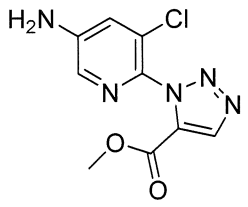
B. metyl 2-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, 168b



, 168b

và

metyl 1-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat, 168c

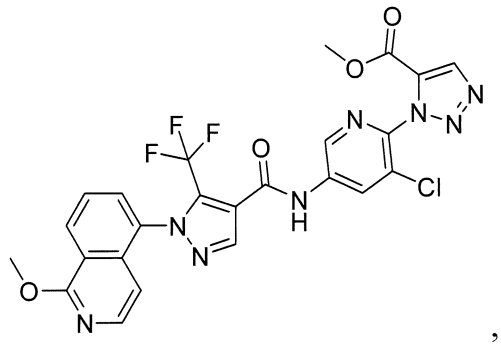


, 168c

Hỗn hợp của metyl 2-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat và metyl 1-(3-clo-5-nitropyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat (8,8 g, 15,5 mmol) được thêm vào hỗn hợp sắt (8,66 g, 155,1 mmol), NH_4Cl (8,30 g, 155,1 mmol) trong THF (30 mL) và nước (15 mL). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=2:1 đến etyl axetat). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo etyl 2-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng, 168c (1,80 g, 45,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 3,98 (s, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 7,16 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,26 - 8,33 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 254,0; và

metyl 1-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng, 168d (1,10 g, 28,0%), ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 4,33 (br s, 2 H), 7,20 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,46 - 8,53 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 254,0

D. metyl 1-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat, 168e

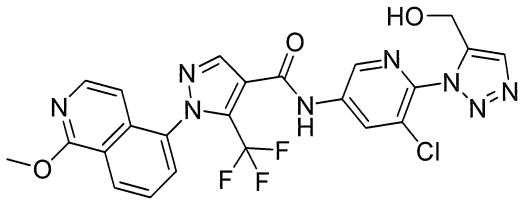


, 168e

$POCl_3$ (600 mg, 3,91 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-

(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (1,10 g, 3,26 mmol), metyl 1-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat (910 mg, 3,59 mmol) và pyriđin (774 mg, 9,79 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ và 20 mL $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =1:1 đến etyl axetat) để tạo sản phẩm (1,10 g, 52,1%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 573,1.

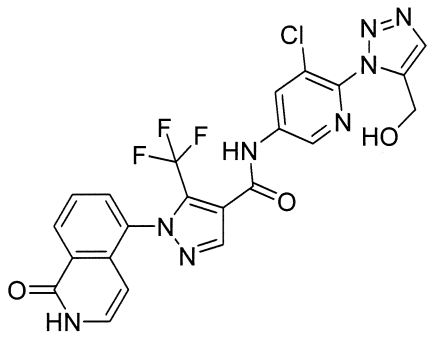
E. N-(5-clo-6-(5-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 168f



, 168f

$LiAlH_4$ (61,6 mg, 1,62 mmol) được thêm dần dần vào dung dịch của metyl 1-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat (300 mg, 0,46 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Nước (61 uL) được thêm vào hỗn hợp ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. NaOH (61 uL, 15% trong nước) được thêm vào hỗn hợp ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Nước bổ sung (183 uL) được thêm vào hỗn hợp ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. $MgSO_4$ được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu (180 mg, hiệu suất 61,2%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 545,1

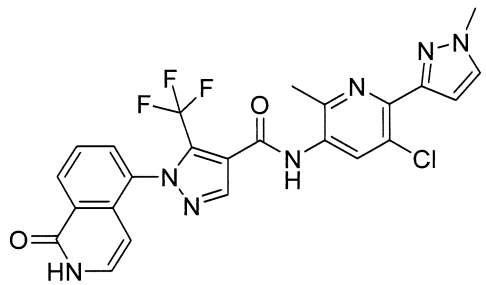
F. N-(5-clo-6-(5-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 168



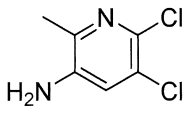
N-(5-clo-6-(5-(hyđroxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (180 mg, 0,28 mmol) trong isopropanol (4 mL) được thêm vào HCl cô đặc (2 mL) và phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (12% đến 42% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%), các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (36 mg, hiệu suất 23,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,65 (s, 2 H), 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,31 (t, J=6,53 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,42 - 8,50 (m, 2 H), 8,54 - 8,73 (m, 2 H), 8,90 (br s, 1 H), 11,27 - 11,47 (m, 1 H), 11,65 (br d, J=5,02 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 530,9.

Ví dụ 169

N-(5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 169

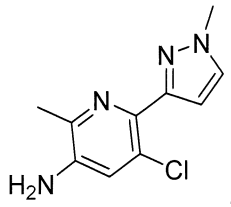


A. 5,6-điclo-2-metylpyriđin-3-amin, 169a


, 169a

Sắt (0,811 g, 14,5 mmol) và amoni clorua (0,775 g, 14,5 mmol) được thêm vào hỗn hợp của 2,3-điclo-6-metyl-5-nitropyriđin (0,60 g, 2,90 mmol) trong metanol (20 mL), THF (40 mL) và nước (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Etyl axetat (100 mL) được thêm vào hỗn hợp. Chất kết tủa được thu thập bằng cách lọc. Cặn được rửa bằng (100 x 3 mL) etyl axetat. Dung dịch lọc được thu thập và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. 10% $NaHCO_3$ (100 mL) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung dịch lọc được loại bỏ để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =10:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 0:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (0,45 g, hiệu suất 88%).

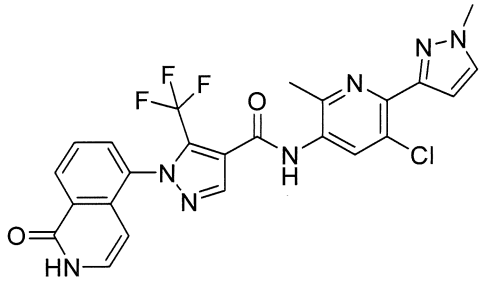
B. 5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-amin, 169b


, 169b

[1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), được phức hợp với điclometan (113 mg, 0,14 mmol) được thêm vào dung dịch của 5,6-điclo-2-metylpyriđin-3-amin (350 mg, 1,98 mmol), 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (535 mg, 2,57 mmol) và kali axetat (582 mg, 5,93 mmol) trong đioxan/nước (3:1, 10 mL) trong áp suất không khí có N_2 ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn

màu vàng (315 mg, hiệu suất 72%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 222,9.

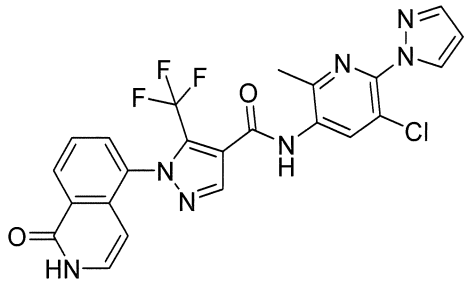
C. N-(5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 169



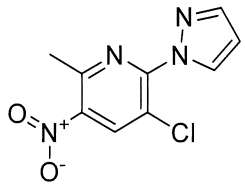
$POCl_3$ (68,9 mg, 0,45 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (175 mg, 0,45 mmol), và 5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-amin (110 mg, 0,49 mmol) và pyriđin (363 µL, 4,49 mmol) trong điclometan (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào, $NaHCO_3$ được thêm vào để điều chỉnh pH lên 7-8 và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng điclometan (5 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (105 mg, 44%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,52 (br s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 5,69 (br d, J=7,50 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,29 (br s, 1 H), 7,67 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,44 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 11,62 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,9

Ví dụ 170

N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 170



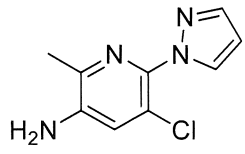
A. 3-clo-6-metyl-5-nitro-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin, 170a



, 170a

Dung dịch 2,3-điclo-6-metyl-5-nitropyriđin (1,2 g, 5,80 mmol), 1H-pyrazol (987 mg, 14,5 mmol) và kali cacbonat (2,40 g, 17,4 mmol) trong MeCN (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và ở 40°C trong thêm 8 giờ nữa. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat (20 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (650 mg, hiệu suất 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,77 (s, 3 H), 6,64 (t, J=1,76 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,49 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

B. 5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-amin, 170b

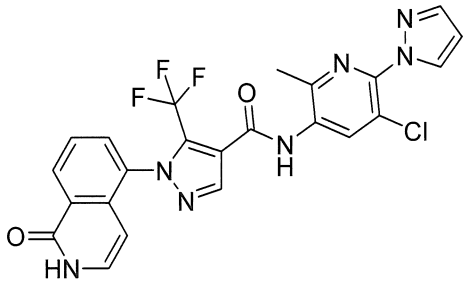


, 170b

Sắt (0,761 g, 13,6 mmol) và amoni clorua (0,718 g, 13,6 mmol) được thêm vào hỗn hợp của 3-clo-6-metyl-5-nitro-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin (0,650 g, 2,72 mmol) trong metanol (5 mL), THF (10 mL) và nước (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. 10 mL dung dịch NaHCO3 bão hòa được thêm vào hỗn

hợp, hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được tách chiết bằng etyl axetat (15 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và dung môi được loại bỏ để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (500 mg, 88%).

C. N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 170

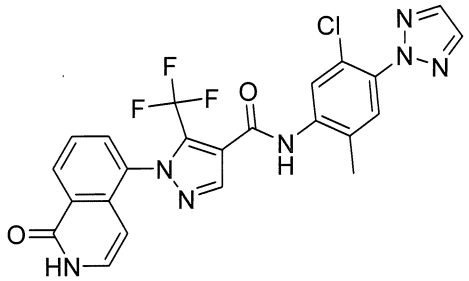


Dung dịch axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (146 mg, 0,70 mmol) và 5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-amin (200 mg, 0,58 mmol) trong pyriđin (5 mL) được bổ sung $POCl_3$ (108 µL, 1,16 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào, $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH lên 7-8 và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (32% đến 62% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (160 mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 (br s, 3 H), 5,68 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,52 – 6,58 (m, 1 H), 7,27 – 7,33 (m, 1 H), 7,68 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=1,32 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,44 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H), 11,63 (br d, J=5,95 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,2

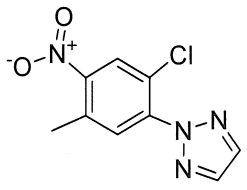
Ví dụ 171

N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-

5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 171



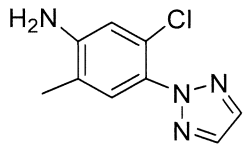
A. 2-(2-clo-5-metyl-4-nitrophenyl)-2H-1,2,3-triazol, 171a



, 171a

Hỗn hợp 1,2-điclo-4-metyl-5-nitrobenzen (1,0 g, 4,85 mmol), 2H-1,2,3-triazol (0,32 mL, 5,83 mmol), kali cacbonat (2,01 g, 14,56 mmol) và kali florua (226 mg, 3,88 mmol) trong axetonitril (10 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc rồi được rửa bằng 50 mL etyl axetat. Dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=100:0 đến 50:50). Dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (180 mg, hiệu suất 15,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,69 (s, 1 H), 7,64 (d, J=1,00 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=1,25 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H) 2,11 (s, 3 H).

B. 5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)anilin, 171b

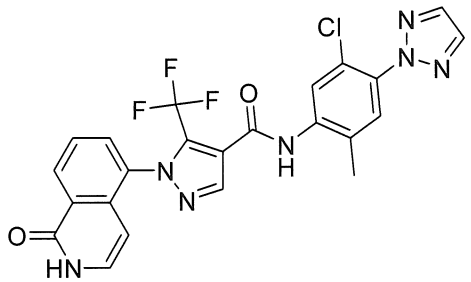


, 171b

Sắt (0,772 g, 13,8 mmol) và amoni clorua (0,74 g, 13,8 mmol) được thêm vào hỗn hợp của 2-(2-clo-5-metyl-4-nitrophenyl)-(2H-1,2,3-triazol (660 mg, 2,77 mmol) trong metanol (4 mL), THF (6 mL) và nước (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Etyl axetat (50 mL) được thêm vào hỗn hợp. Chất kết tủa được thu thập bằng cách lọc và cặn được rửa với etyl axetat (50 x 3 mL). Dung dịch lọc được thu

thập và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =10:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (0,50 g, hiệu suất 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,97 (s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 2,48 (br s, 2 H), 2,05 (s, 3 H).

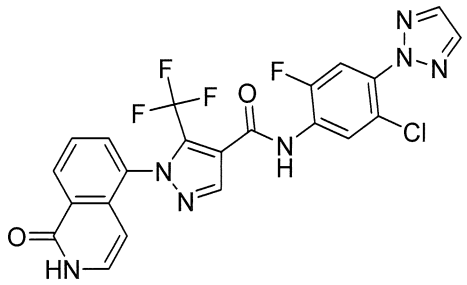
C. N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 171



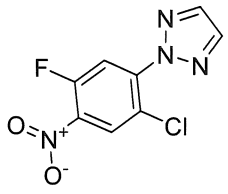
$POCl_3$ (285 mg, 1,86 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (150 mg, 0,46 mmol), và 5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)anilin (96,8 mg, 0,46 mmol) và pyriđin (220 mg, 2,78 mmol) trong điclometan (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH lên 9-10 và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng điclometan (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (131 mg, 54,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,60 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 8,36 - 8,53 (m, 2 H), 8,13 (s, 2 H), 7,81 - 7,95 (m, 2 H), 7,59 - 7,68 (m, 2 H), 7,26 (dd, J=7,17, 6,06 Hz, 1 H), 5,66 (br d, J=7,50 Hz, 1 H), 2,27 - 2,37 (m, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,2

Ví dụ 172

N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 172



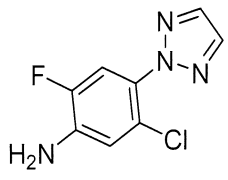
A. 2-(2-clo-5-flo-4-nitrophenyl)-2H-1,2,3-triazol, 172a



, 172a

Hỗn hợp 1-clo-2,4-điflo-5-nitrobenzen (3,0 g, 15,5 mmol), 2H-1,2,3-triazol (1,61 mL, 23,3 mmol), và kali cacbonat (6,42 g, 46,5 mmol) trong axetonitril (50 mL) được khuấy ở 30°C trong 2 giờ. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được rửa bằng 100 mL etyl axetat và 100 mL điclometan. Dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=10:1 đến 1:2). Dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (0,6 g, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,79 (br d, J=10,80 Hz, 1 H), 7,95 (s, 2 H), 8,32 (br d, J=7,06 Hz, 1 H).

B. 5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)anilin, 172b

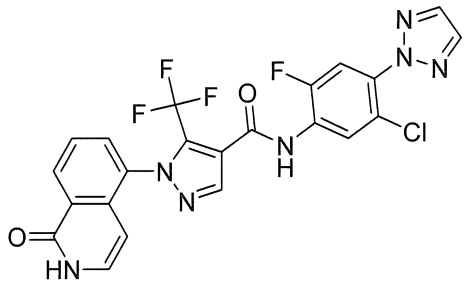


, 172b

Sắt (0,692 g, 12,4 mmol) và amoni clorua (0,661 g, 12,4 mmol) được thêm vào hỗn hợp của 2-(2-clo-5-flo-4-nitrophenylyl)-(2H-1,2,3-triazol (600 mg, 2,47 mmol) trong metanol (20 mL), THF (40 mL) và nước (10 mL). Hỗn hợp được

khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Etyl axetat (50 mL) được thêm vào hỗn hợp. Chất kết tủa được thu thập bằng cách lọc. Cặn được rửa bằng (50 x 3 mL) etyl axetat. Dung dịch lọc được thu thập và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =10:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 0:1). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (0,50 g, 81%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,93 (s, 2 H), 6,93 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=11,25 Hz, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 212,9

C. N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 172

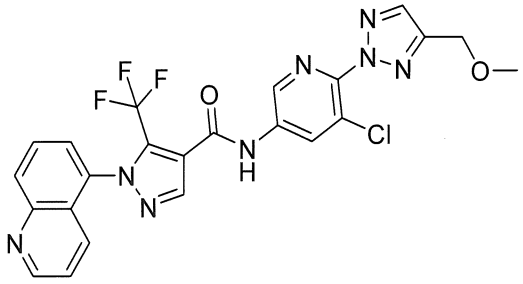


$POCl_3$ (144 mg, 0,94 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (152 mg, 0,47 mmol), và 5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)anilin (100 mg, 0,47 mmol) và pyriđin (149 mg, 1,888 mmol) trong điclometan (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH lên 9-10 và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng điclometan (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (32% đến 62% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (135 mg, 55,4%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=10,58 Hz, 1 H), 7,90 - 7,94 (m, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,24 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,42

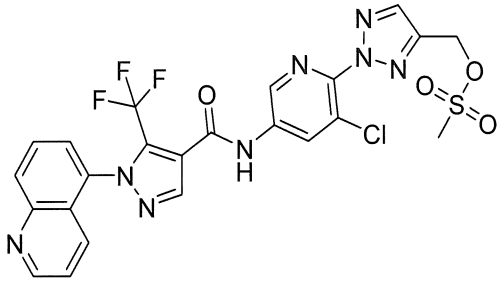
(d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H), 11,60 (br d, J=5,07 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,0

Ví dụ 173

N-(5-clo-6-(4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 173



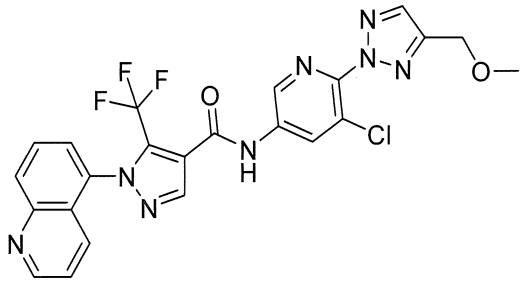
A. (2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl metansulfonat, 173a



, 173a

Dung dịch N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 136 (420 mg, 0,79 mmol) trong DCM (8 mL) được làm lạnh đến 0°C, TEA (240 mg, 2,37 mmol) được thêm vào, sau đó metansulfonyl clorua (136 mg, 1,19 mmol) được bổ sung từng giọt. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, làm khô và sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

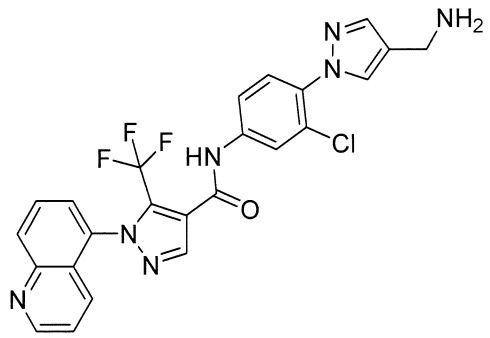
B. N-(5-clo-6-(4-(metoxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 173



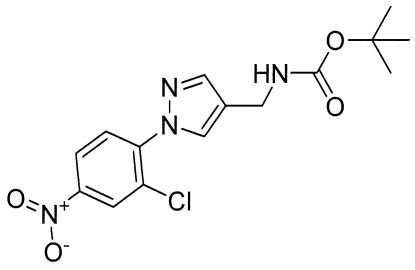
Dung dịch (2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl metansulfonat (150 mg, 95% tinh khiết, 0,24 mmol) trong metanol (20 mL) được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (31% đến 61% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (25 mg, hiệu suất 19,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,44 (d, J=0,66 Hz, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,72 (dd, J=2,21, 1,32 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=3,97 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,9

Ví dụ 174

N-(4-(4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-clophenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 174



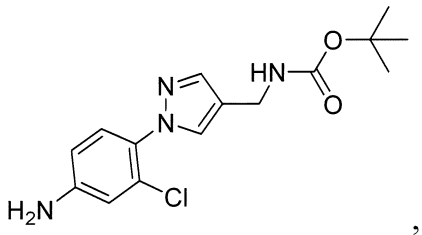
A. *tert*-butyl ((1-(2-clo-4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)cacbamat, 174a



, 174a

Kali cacbonat (350 mg, 2,54 mmol) được thêm dung dịch 2-clo-1-flo-4-nitrobenzen (245 mg, 1,39 mmol), *tert*-butyl ((1H-pyrazol-4-yl)metyl)cacbamat (250 mg, 1,27 mmol) trong MeCN (5 mL), hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=10:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat=1:1). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (440 mg, hiệu suất 98,4%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 353,0

B. *tert*-butyl ((1-(4-amino-2-clophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)cacbamat, 174b

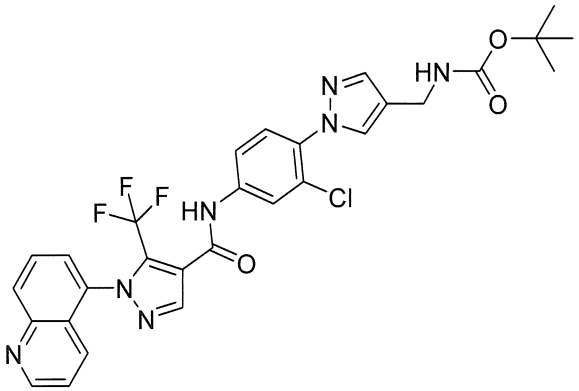


, 174b

Sắt (348,3 mg, 6,24 mmol) và NH_4Cl (333,6 mg, 6,24 mmol) được thêm vào hỗn hợp *tert*-butyl ((1-(2-clo-4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)cacbamat (440 mg, 1,25 mmol) trong THF (20 mL), H_2O (5 mL), MeOH (5 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 2), hỗn hợp dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 20/80). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được

cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu (388 mg, 96,4%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 323,0

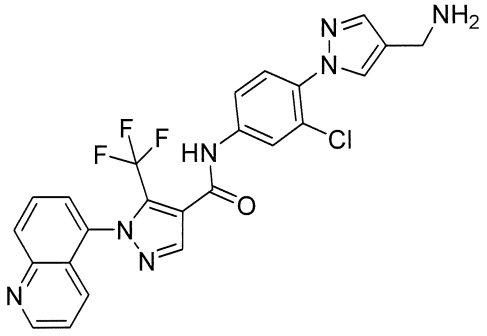
C. *tert*-butyl ((1-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)cacbamat, 174c



, 174c

Axit *tert*-butyl ((1-(4-amino-2-clophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)cacbamat (140 mg, 0,43 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (133,3 mg, 0,43 mmol), DIEA (280,3 mg, 2,17 mmol) được hòa tan trong DMF (4 mL), và HATU (247,4 mg, 0,65 mmol) được thêm vào, hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 2), hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu (200 mg, hiệu suất 36,8%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 612,2

D. N-(4-(4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-clophenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 174

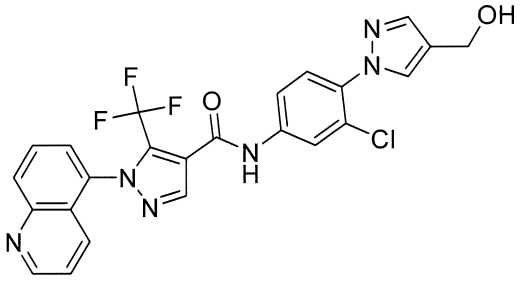


HCl/đioxan (10 mL) được thêm vào *tert*-butyl ((1-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)cacbamat

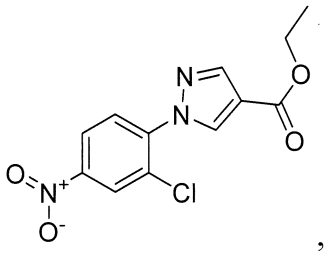
(88 mg, 0,14 mmol), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (15% đến 45% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (55 mg, hiệu suất 73,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,37 (1 H, d, J=3,76 Hz), 8,55 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 8,33 (1 H, t, J=8,16 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,18 - 8,20 (1 H, m), 8,17 (1 H, s), 8,11 - 8,16 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, J=8,78, 2,26 Hz), 7,60 (1 H, d, J=8,78 Hz), 4,18 (2 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 513,0

Ví dụ 175

N-(3-clo-4-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 175



A. etyl 1-(2-clo-4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 175a

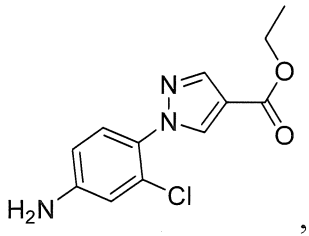


, 175a

2-clo-1-flo-4-nitrobenzen (334 mg, 1,90 mmol) được hòa tan trong MeCN (10 mL), etyl 1H-pyrazol-4-cacboxylat (222,2 mg, 1,59 mmol) và xesi cacbonat (568 mg, 1,74 mmol) được thêm vào và được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cặn được rửa bằng EtOAc (20 mL x 3), hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu

vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (400 mg, hiệu suất 85,3%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3H).

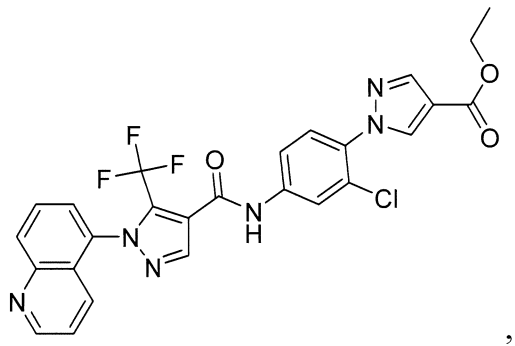
B. etyl 1-(4-amino-2-clophenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 175b



, 175b

Etyl 1-(2-clo-4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (400 mg, 1,25 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL), sắt (453 mg, 8,12 mmol), NH_4Cl (434 mg, 2,12 mmol) và H_2O (10 mL) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30). Phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (280 mg, hiệu suất 74,2%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 266,1

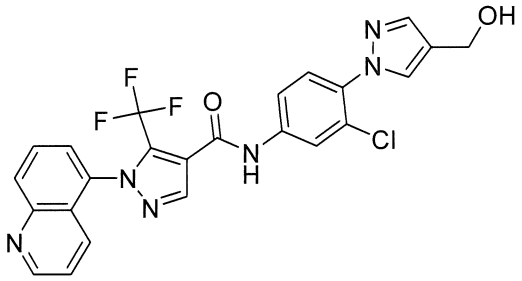
C. etyl 1-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 175c



, 175c

Axit etyl 1-(4-amino-2-clophenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (130 mg, 0,49 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b(100 mg, 0,33 mmol) và pyriđin (38,6 mg, 0,49 mmol) được thêm vào DCM (10 mL), và $POCl_3$ (74,9 mg, 0,49 mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở 30 °C trong 16 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 40/60). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (170 mg, hiệu suất 84,4%).

D. N-(3-clo-4-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 175

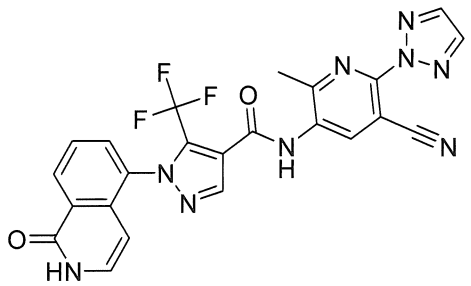


Etyl 1-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (170 mg, 90% tinh khiết, 0,28 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và được khuấy ở 0°C, $LiAlH_4$ (83,4 mg, 2,2 mmol) được thêm dần dần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 40 giờ. Nước (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tách chiết với EtOAc (10 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (25% đến 55% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (34 mg, hiệu suất 24,1%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,12 (br s,

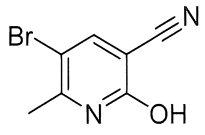
1H), 9,16 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,41 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,11 - 7,93 (m, 3H), 7,82 (br s, 3H), 7,69 (br s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 4,46 (br s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 512,9

Ví dụ 176

N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 176



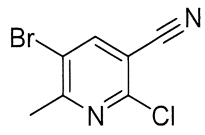
A. 5-bromo-2-hyđroxy-6-metylnicotinonitril, 176a



, 176a

1-bromopyroliđin-2,5-đion (26,54 g, 149,1 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 2-hyđroxy-6-metylnicotinonitril (10 g, 74,6 mmol) trong DMF (120 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong 2 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (300 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ tách riêng được làm khô (bằng $MgSO_4$), được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu đen (14 g, hiệu suất 79%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 212,8

A. 5-bromo-2-clo-6-metylnicotinonitril, 176b

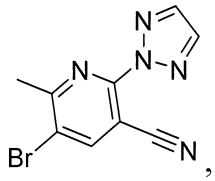


, 176b

5-bromo-2-hyđroxy-6-metylnicotinonitril (14 g, 58,65 mmol) trong phosphoryl

triclorua (101,4 g, 661,2 mmol) được khuấy ở 80°C qua đêm. Phosphoryl triclorua được cô đặc. NaHCO3 bão hòa (1000 mL) được thêm từng giọt vào cặn để điều chỉnh pH lên 7~8. Pha nước được tách chiết bằng etyl axetat (500 mL x 3). Pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu đen (9 g, hiệu suất 66%).

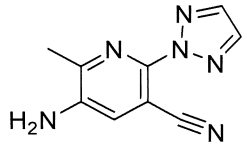
C. 5-bromo-6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitrile, 176c



, 176c

Dung dịch 5-bromo-2-clo-6-metylnicotinonitril (8,5 g, 36,7 mmol), 2H-1,2,3-triazol (5,07 g, 73,4 mmol) và kali cacbonat (15,2 g, 110,2 mmol) trong axetonitril (150 mL) được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng etyl axetat (200 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 30/70). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (7 g, hiệu suất 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,71 (s, 3 H), 8,31 (s, 2 H), 8,90 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 264,0

D. 5-amino-6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril, 176d

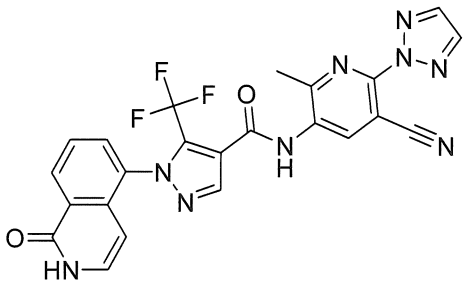


, 176d

Paladi điaxetat (170 mg, 0,76 mmol) và (9,9-đimetyl-9H-xanthen-4,5-điyl)bis(điphenylphosphan) (438 mg, 0,76 mmol) được thêm vào dung dịch của 5-bromo-6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (2,0 g, 7,57 mmol), *tert*-butyl cacbamat (1331 mg, 11,36 mmol) và xesi cacbonat (7,40 g, 22,7 mmol) trong đioxan trong điều kiện sủi bọt có N_2. Phản ứng được khuấy ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế

bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 5-amino-6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril dưới dạng chất rắn màu vàng (300 mg, 18%), LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 200,8 và *tert*-butyl (5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu vàng (600 mg, 26%).

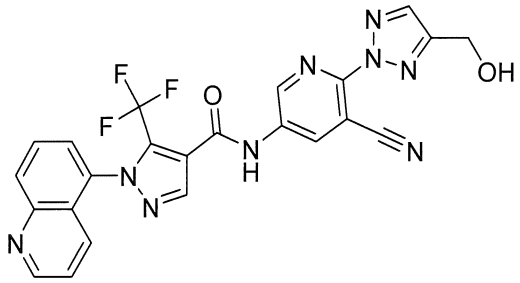
E. N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 176



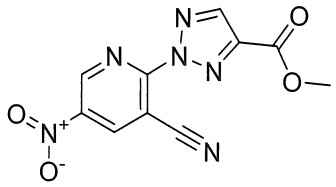
$POCl_3$ (125 mg, 0,82 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (132 mg, 0,41 mmol), và 5-amino-6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (90 mg, 0,45 mmol) và pyriđin (129 mg, 1,64 mmol) trong điclometan (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được tách chiết bằng điclometan (20 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (28% đến 58% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (65 mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,64 (s, 3 H), 5,66 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,66 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H) 8,42 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 10,64 (br s, 1 H), 11,61 (br d, J=5,07 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,9

Ví dụ 177

N-(5-xyano-6-(4-(hyđroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 177



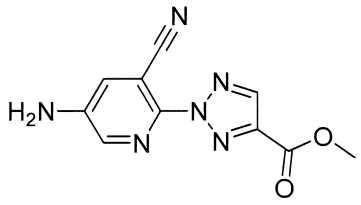
A. metyl 2-(3-xyano-5-nitropyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, 177a



, 177a

Kali cacbonat (376,5 mg, 2,72 mmol) được thêm vào dung dịch 2-clo-5-nitronicotinonitril (500 mg, 2,72 mmol) và metyl 1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (415,5 mg, 3,27 mmol) trong MeCN (10 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, được lọc và cặn thu được được rửa bằng EtOAc(50 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. EtOAc (10 mL) được thêm vào, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, được lọc và chất rắn thu được được thu thập và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (550 mg, hiệu suất 73,6%).

B. metyl 2-(5-amino-3-xyanopyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, 177b

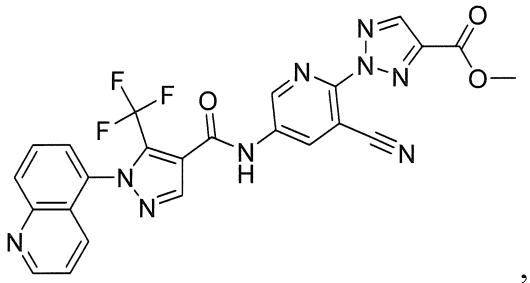


, 177b

Metyl 2-(3-xyano-5-nitropyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (550 mg, 2,0 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL), và metanol (10 mL), sắt (1,12 g, 20,0 mmol), NH_4Cl (1,07 g, 20,0 mmol) và H_2O (5 mL) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm đất điatomit và

tấm này được rửa bằng EtOAc (20 mL x 3). Hỗn hợp dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 10:1 đến 1:1). Phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (180 mg, hiệu suất 31,2%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,70 - 8,54 (m, 1H), 8,10 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 245,1

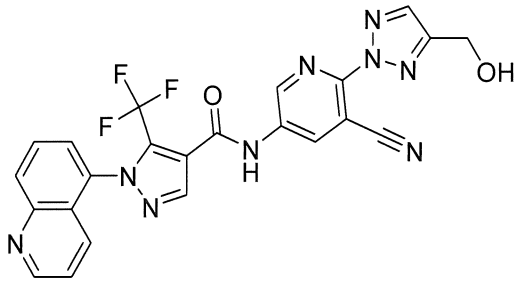
C. metyl 2-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, 177c



, 177c

Metyl 2-(3-xyano-5-nitropyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (155 mg, 0,63 mmol), 1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)1*H*-pyrazol-4-cacboxylic, 3b (230 mg, 0,75 mmol) và pyriđin (297 mg, 3,76 mmol) được thêm vào DCM (10 mL), $POCl_3$ (384 mg, 2,509 mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH lên 9-10, nước (30 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (450 mg, hiệu suất 98,7%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 533,9

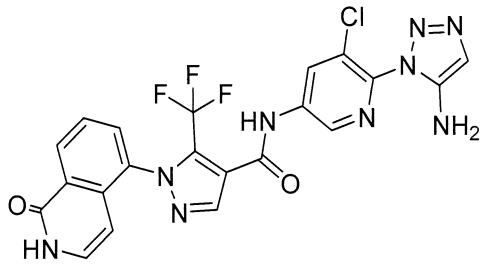
D. N-(5-xyano-6-(4-(hydroxymetyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 177



Metyl 2-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (400 mg, 730% tinh khiết, 0,55 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và phản ứng được khuấy ở 0°C, sau đó $LiAlH_4$ (167 mg, 4,4 mmol) được thêm vào dần dần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 10 giờ. Nước (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (10 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế. Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhẹ (20 mg, hiệu suất 6,9%). ^1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,27 (d, J=3,7 Hz, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,89 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 2H), 8,39 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,24 (t, J=8,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 8,03 (dd, J=5,1, 8,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 506,1

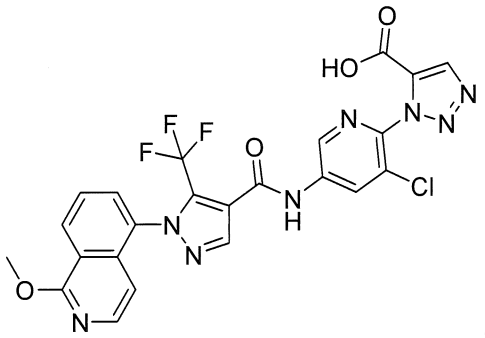
Ví dụ 178

N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 178



A. Axit 1-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-

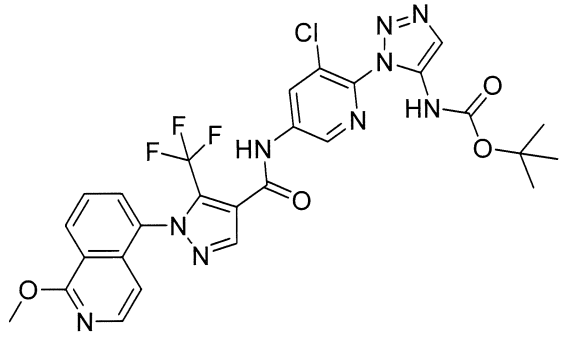
cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylic, 178a



, 178a

Lithi hyđroxit (139 mg, 5,8 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 1-(3-clo-5-(1-(1- metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylat (750 mg, 1,16 mmol) trong THF/H_2O (2:1, 6 mL), hỗn hợp được phản ứng ở 25°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, dung dịch HCl 1M được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên ~5 và tạo thành chất rắn. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được làm khô để tạo sản phẩm (600 mg, hiệu suất 88,7%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 559,0

B. *tert*-butyl (1-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)cacbamat, 178b

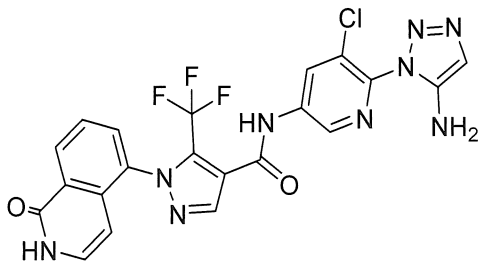


, 178b

DPPA (2311 mg, 1,13 mmol) và TEA (286 mg, 2,83 mmol) được thêm vào dung dịch axit 1-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)- 1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-cacboxylic (550 mg, 0,94 mmol) trong *tert*-butanol (10 mL) trong điều kiện có N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm, $NaHCO_3$ (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc

được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=2:1 đến etyl axetat). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (180 mg, hiệu suất 27,9%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 630,2

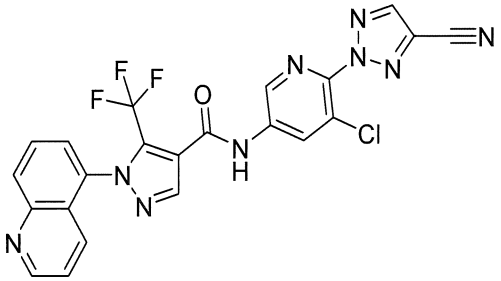
C. N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 178



tert-butyl (1-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)cacbamat (180 mg, 0,26 mmol), và HCl cô đặc (2 mL) được thêm isopropanol (4 mL) và được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế. Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (31,2 mg, hiệu suất 22,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,63 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,26 (t, J=6,73 Hz, 1 H), 7,64 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,92 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,63 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 11,30 (s, 1 H), 11,61 (br d, J=5,29 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 515,9

Ví dụ 179

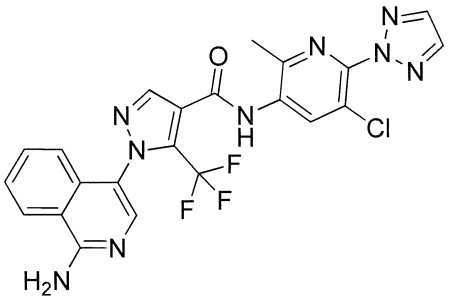
N-(5-clo-6-(4-(xyano)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 179



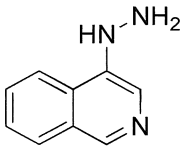
$POCl_3$ (348,6 mg, 2,27 mmol) được thêm vào dung dịch của 2-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (120 mg, 0,23 mmol) trong CH_3Cl (8 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở 80°C trong 1 giờ, 10% $NaHCO_3$ (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (15 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế. Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (82 mg, hiệu suất 69,7 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,72 (br s, 2 H), 7,93 - 8,08 (m, 2 H), 8,37 (br d, J=8,03 Hz, 1 H), 8,69 (br s, 1 H), 8,79 (br d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,93 - 9,04 (m, 2 H), 9,10 (br s, 1 H), 11,53 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 515,9

Ví dụ 180

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 180



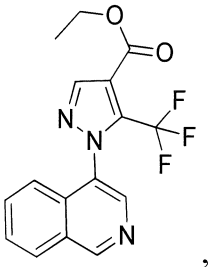
A. 4-hyđrazinylisoquinolin, 180a



, 180a

Dung dịch đang được khuấy của isoquinolin-4-amin (15 g, 104,04 mmol) trong HCl (150 mL, 5 mol/L) ở 0°C được thêm dung dịch natri nitrit (10,77 g, 156,06 mmol) trong nước (15 mL) ở dưới 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và dung dịch $SnCl_2.2H_2O$ (58,69 g, 260,10 mmol) được hòa tan trong HCl (27 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh để đạt độ pH bằng 12-14 bằng dung dịch natri hyđroxit chứa nước 20%. Hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (1000 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô 180a (15,8 g, hiệu suất 95,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

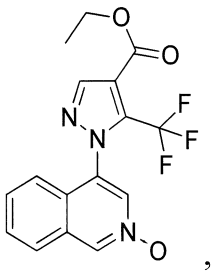
B. etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 180b



, 180b

Dung dịch 4-hydrazinylisoquinoline, 180a (15,8 g, 99,25 mmol), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (35,758 g, 148,88 mmol), trietylamin (30,074 g, 297,76 mmol) trong EtOH (200 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100:1 đến 20:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 180b (16 g, hiệu suất 41,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 336,0.

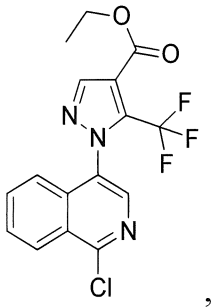
C. 4-(4-(etoxycacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit, 180c



, 180c

Dung dịch của etyl 1-(isoquinolin-4-yl)-5-triflometyl)-1H-pyrazol -4-cacboxylat, 180b (16 g, 41,44 mmol), axit 3-clobenzoperoxoic (26,817 g, 124,32 mmol) trong CH_2Cl_2 (300 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng bị dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa (1000 mL) và hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (500 mL x 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 180c (11 g, 74,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 352,0.

D. etyl 1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 180d

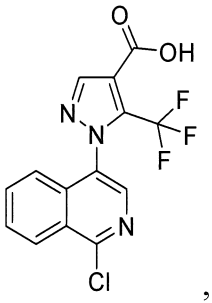


, 180d

4-(4-(etoxycacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit, 180c (11 g, 30,81 mmol) được thêm vào dung dịch $POCl_3$ (20 mL, 214,57 mmol) trong $CHCl_3$ (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (1000 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (300 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), được lọc, và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 20:1 đến 5:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 180d (10 g, hiệu suất 70,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 370,0. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,44 - 8,53 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,79 - 7,87 (m, 2 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 4,42 (q,

J=7,20 Hz, 2 H), 1,42 (t, J=7,17 Hz, 3 H)

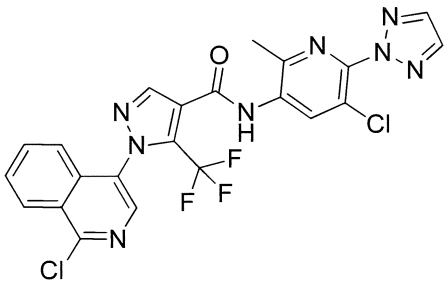
E. Axit 1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 180e



, 180e

LiOH (1,825 g, 43,49 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl 1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 180d (10 g, 21,75 mmol), THF (100 mL) trong nước (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được thêm $KHSO_4$ 5% để điều chỉnh pH lên 3-4. Nước (1000 mL) và etyl axetat (1000 mL) được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 180e (9,7 g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) m/z M+1: 341,9.

F. N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 180f

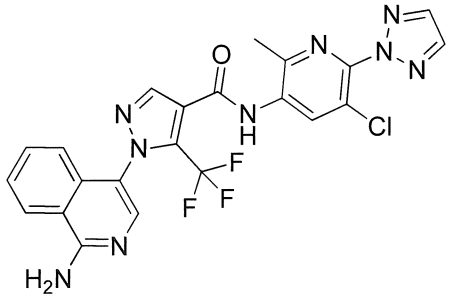


, 180f

$POCl_3$ (302,082 mg, 1,97 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 180e (350 mg, 0,99 mmol), 5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (206,504 mg, 0,99 mmol), pyriđin (194,795 mg, 2,46 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (50 mL) và CH_2Cl_2 (50 mL) được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên MgSO4, được lọc và dung dịch lọc được

cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 20:1 đến 0:100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 180f (310 mg, hiệu suất 58,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z M+1: 532,9.

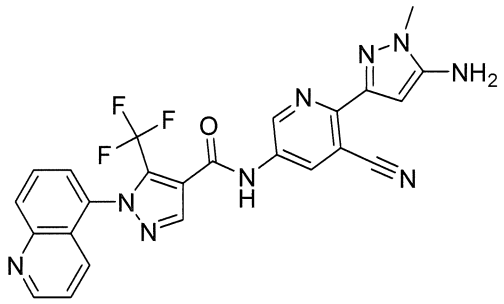
G. 1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 180



Dung dịch của N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 180f (290 mg, 0,54 mmol), $NH_3.H_2O$ (3 mL) trong đioxan (3 mL) được khuấy ở 120°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (20% đến 50% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (100,5 mg, hiệu suất 34,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 513,9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 9,01 - 9,45 (m, 2 H), 8,66 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 7,82 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H).

Ví dụ 181

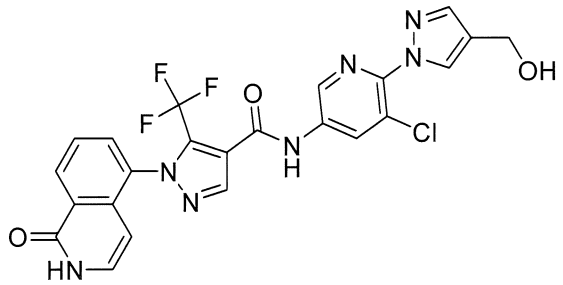
N-(6-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 181



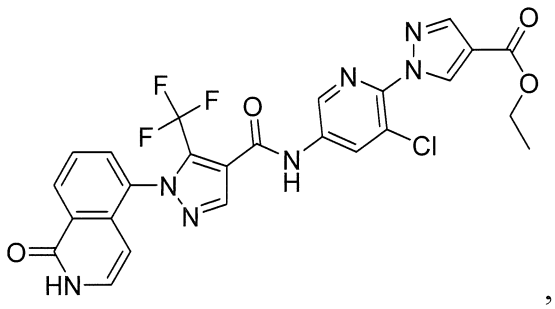
DPPA (92,2 mg, 0,34 mmol) và TEA (92,5 mg, 0,91 mmol) được thêm vào dung dịch axit 3-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)- 1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylic (165 mg, 0,31 mmol) trong DMF (10 mL) trong điều kiện có N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế. Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (35 mg, hiệu suất 22,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,14 (1 H, s), 9,00 - 9,07 (2 H, m), 8,54 - 8,61 (2 H, m), 8,32 (1 H, d, J=8,82 Hz), 7,87 - 7,99 (2 H, m), 7,64 - 7,70 (1 H, m), 7,57 - 7,63 (1 H, m), 5,93 (1 H, s), 3,62 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 504,0

Ví dụ 182

N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 182



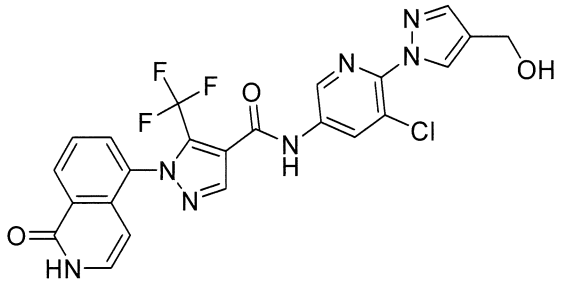
A. etyl 1-(3-clo-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 182a



, 182a

$POCl_3$ (791 mg, 5,16 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (556 mg, 1,92 mmol) và etyl 1-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (559 mg, 2,06 mmol) và pyriđin (816 mg, 10,3 mmol) trong điclometan (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (470 mg, 47,8%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 572,0

D. N-(5-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 182

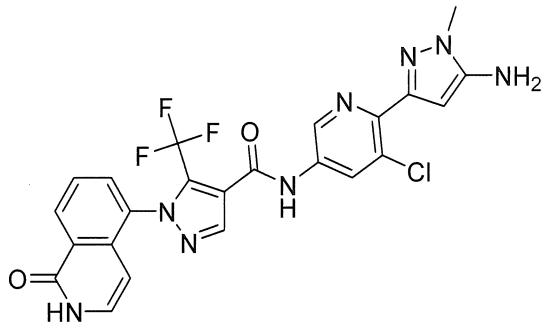


Etyl 1-(3-clo-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (470 mg, 0,82 mmol) được hòa tan trong THF (25 mL) và được làm lạnh đến 0°C. $LiAlH_4$ (156 mg, 4,11 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, bị dập tắt bằng cách thêm 0,15 mL H_2O, sau đó là 0,15 mL NaOH 15% chứa nước và 0,45 mL nước. CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 100 mL) và Na_2SO_4 được thêm vào, được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và hỗn hợp được lọc qua tấm đất điatomit. Cặn thu được được rửa bằng CH_2Cl_2/MeOH (10/1,

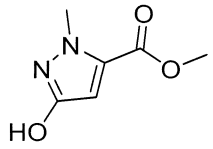
100 mL x 2). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế. Các phần cất tinh khiết được thu thập, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô để tạo sản phẩm (150 mg, hiệu suất 34,4%). ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,75 (br s, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J=0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 5,95 - 5,90 (m, 1H), 4,62 (s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 529,9

Ví dụ 183

N-(6-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 183



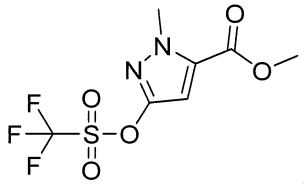
A. metyl 3-hyđroxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylat, 183a



, 183a

TEA (44,2 mL, 316,7 mmol) được thêm vào dung dịch metylhyđrazin sulfat (20,3 g, 140,7 mmol) trong H_2O (100 mL) và MeOH (200 mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Đimetyl but-2-yneđioat (20 g, 140,7 mmol) được thêm vào hỗn hợp, hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 18 giờ, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (3,65 g, hiệu suất 16,6%).

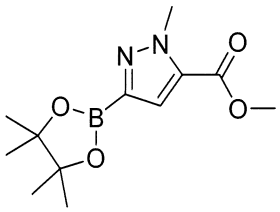
B. metyl 1-metyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrazol-5-cacboxylat, 183b



, 183b

Metyl 3-hyđroxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylat (3,65 g, 23,4 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (70 mL) và phản ứng được làm lạnh đến -5°C. TEA (6,52 mL, 46,8 mmol) và triflometansulfonic anhyđrit (7,87 mL, 46,8 mmol) được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được đổ vào 60 mL H_2O, lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp chứa nước được tách chiết bằng CH_2CI_2 (2 x 100 mL). Hỗn hợp tách chiết được rửa bằng nước. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (bằng MgSO4), được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc thành dầu màu nâu. Dầu màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =10:1 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (6 g, hiệu suất 86,1%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 288,9

C. metyl 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-cacboxylat, 183c

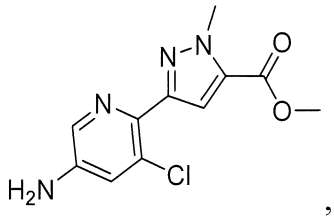


, 183c

Metyl 1-metyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrazol-5-cacboxylat (3,0 g, 10,07 mmol), bis(pinacolat)điboro (2,81 g, 11,08 mmol), và kali axetat (2,97 g, 30,21 mmol) được thêm vào đioxan (20 mL), [1,1′-bis(điphenylphosphino) feroxen]điclopalađi(II) (1:1) (412 mg, 0,50 mmol), dppf (279 mg, 0,50 mmol) được thêm vào hỗn hợp trong điều kiện có N_2, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trong điều kiện có N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu đen, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh

trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 60/40). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (2,5 g, hiệu suất 93,3%).

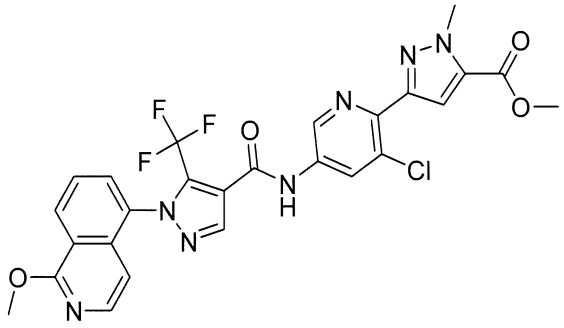
D. metyl 3-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylat, 183d



, 183d

Metyl 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-cacboxylat (1,0 g, 3,76 mmol), 5,6-điclopyriđin-3-amin (0,61 g, 3,76 mmol) và kali cacbonat (1,56 g, 11,3 mmol) được thêm vào đioxan/nước (9:1, 20 mL) và phản ứng được tẩy bằng N_2. [1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopalađi(II) (1:1) (0,31 g, 0,38 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu đen, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu đen (560 mg, hiệu suất 46,5%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 267,0

E. metyl 3-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylat, 183e

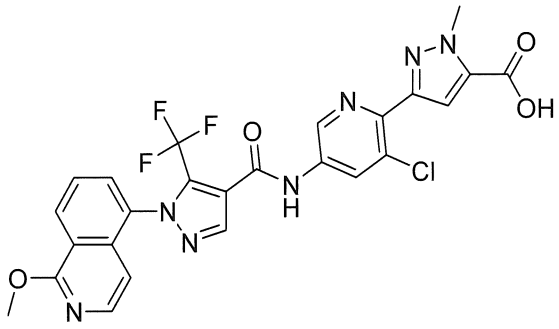


, 183e

$POCl_3$ (0,34 mL, 3,74 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (315,4 mg,

0,94 mmol), metyl 3-(5-amino-3-clopyriđin-2-yl)-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylat (300 mg, 0,94 mmol) và pyriđin (0,38 mL, 4,68 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, 20 mL $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =1:0 đến etyl axetat) để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu (340 mg, 48,1%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 586,1

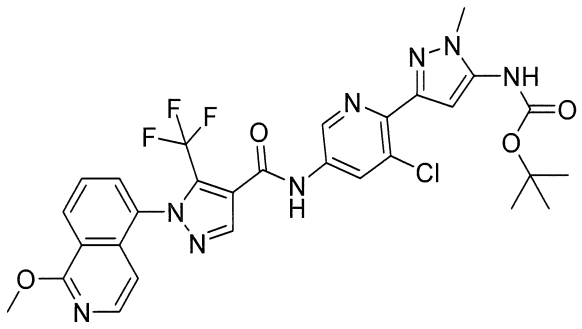
F. Axit 3-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylic, 183f



, 183f

Natri hyđroxit (27,0 mg, 0,67 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 3-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylat (340 mg, 0,45 mmol) trong THF/H_2O (3:1, 8 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và nước (10 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được điều chỉnh đến khi đạt độ pH=5 bằng HCl 1M và được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu (250 mg, hiệu suất 78,4%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 572,0

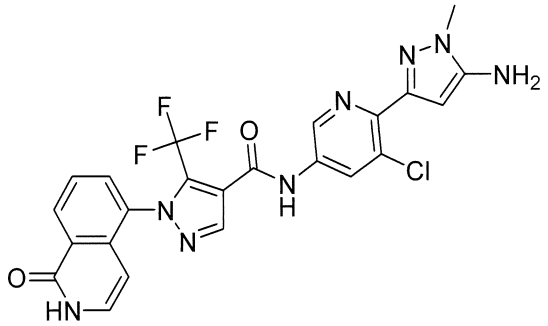
G. *tert*-butyl (3-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)cacbamat, 183g



, 183g

Dung dịch axit 3-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylic (200 mg, 0,28 mmol) trong *tert*-butanol (8 mL) trong điều kiện có N_2 được thêm DPPA (85,4 mg, 0,31 mmol) và TEA (85,6 mg, 0,85 mmol), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=1:0 đến etyl axetat). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu (150 mg, hiệu suất 78,2%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 643,1

H. N-(6-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 183

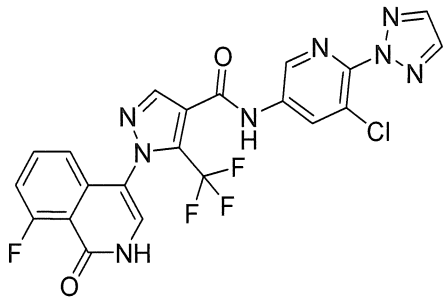


HCl cô đặc (2 mL) được thêm vào dung dịch của *tert*-butyl (3-(3-clo-5-(1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)cacbamat (120 mg, 0,18 mmol) trong isopropanol (4 mL), sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế. Các phần cất tinh khiết được thu thập

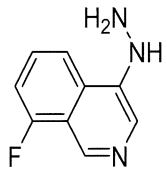
và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, chất rắn được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (72 mg, hiệu suất 73,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,61 (1 H, br d, J=5,73 Hz), 11,16 (1 H, s), 8,86 - 8,92 (1 H, m), 8,53 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 8,41 (1 H, d, J=8,16 Hz), 7,91 (1 H, d, J=7,72 Hz), 7,64 (1 H, t, J=7,72 Hz), 7,23 - 7,29 (1 H, m), 6,18 (1 H, s), 5,62 (1 H, d, J=7,28 Hz), 3,67 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,9

Ví dụ 184

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 184



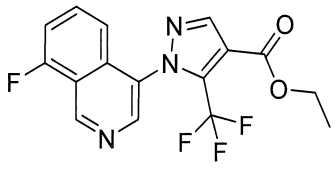
A. 8-flo-4-hyđrazinylisoquinolin, 184a



, 184a

{Pd(xinamyl)Cl} (34,4 mg, 0,066 mmol) và Mor-DalPhos (61,5 mg, 0,13 mmol) trong đioxan (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trong điều kiện có N_2, natri *tert*-butoxit (255 mg, 2,65 mmol) và 4-bromo-8-floisoquinolin (300 mg, 1,33 mmol) được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 5 phút trong điều kiện có N_2, và hỗn hợp được xử lý bằng hyđrazin monohyđrat (133 mg, 2,65 mmol) ở 50°C trong 2 giờ trong điều kiện có N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu (240 mg), được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

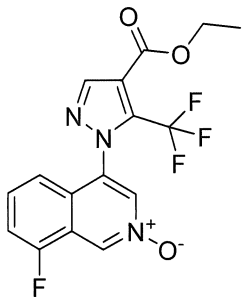
B. etyl 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 184b



, 184b

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (1,63 g, 6,77 mmol), 8-flo-4-hyđrazinylisoquinolin (800 mg, 4,52 mmol), và etanol (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 100:0 đến 80:20) để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu (820 mg, 47,6%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 353,9

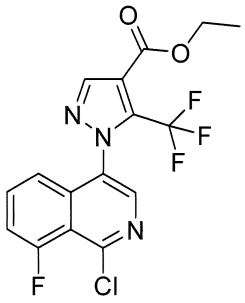
C. 4-(4-(etoxycacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-8-floisoquinolin 2-oxit, 184c



, 184c

m-CPBA (791,6 mg, 4,59 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (700 mg, 92.6% tinh khiết, 1,84 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở 30°C trong 2 giờ, 40 mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được tách chiết bằng 50 mL CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 60:40). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (675 mg, hiệu suất 99,6 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 369,9

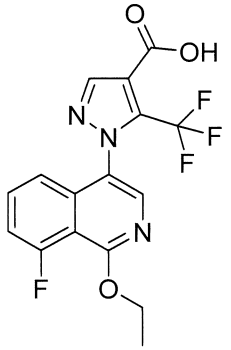
D. etyl 1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 184d



, 184d

$POCl_3$ (5 mL) được thêm vào dung dịch của 4-(4-(etoxycacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-8-floisoquinolin 2-oxit (650 mg, 1,76 mmol) trong cloform (15 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở 70°C trong 2 giờ. Dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (30 mL) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được tách chiết bằng 30 mL CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được cô đặc trong môi trường áp suất giảm, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 85:15). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu không màu (400 mg, hiệu suất 58,6 %).

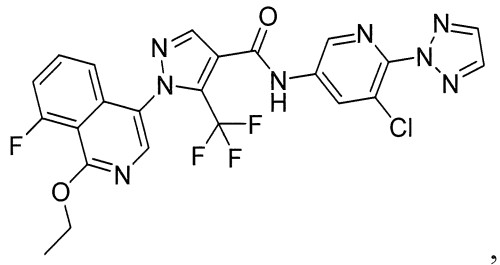
E. Axit 1-(1-etoxy-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 184e



Lithi hyđroxit (124 mg, 5,16 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(1-clo-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (400 mg, 1,03 mmol) trong etanol/nước (1:1, 10 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở 23°C trong 2 giờ và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch HCl 1M được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên ~5 và hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (30 mL x 3). Hỗn hợp

các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu (335 mg, hiệu suất 44,5%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 370,0

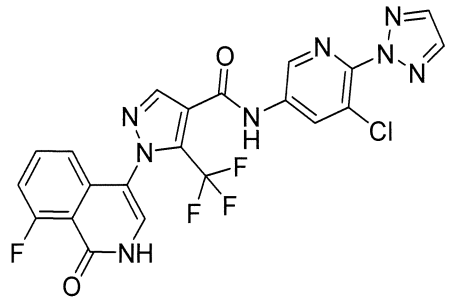
F. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-etoxy-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 184f



, 184f

$POCl_3$ (70,6 mg, 0,46 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-etoxy-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (280 mg, độ tinh khiết 50,6%, 0,38 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 1j (75,1 mg, 0,38 mmol) và pyriđin (91 mg, 1,15 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (15 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu (258 mg, 68,8 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 547,0

G. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 184

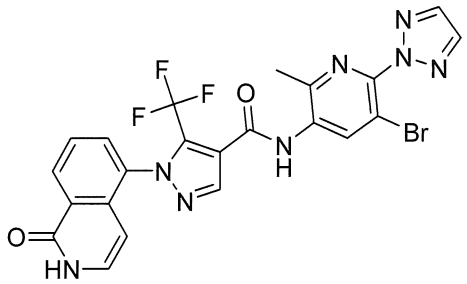


HCl cô đặc (2 mL) được thêm vào dung dịch N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-etoxy-8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-

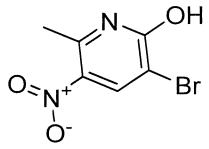
carboxamit (75 mg, 0,14 mmol) trong isopropanol (4 mL), và hỗn hợp được phản ứng ở 60°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất thô, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (15 mg, hiệu suất 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,48 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=11,69, 8,16 Hz, 1 H), 7,73 (td, J=8,16, 4,85 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=6,39 Hz, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,82 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 11,83 (d, J=6,62 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,9

Ví dụ 185

N-(5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 185



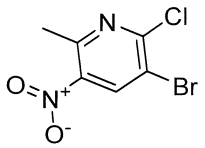
A. 3-bromo-6-metyl-5-nitropyriđin-2-ol, 185a



, 185a

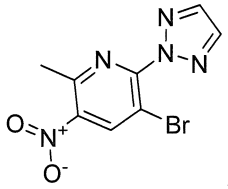
Huyền phù được làm lạnh bằng bình đá lạnh của 6-metyl-5-nitropyriđin-2-ol (10 g, 64,9 mmol) trong DMF (100 mL) được thêm N-bromosucxinimit (13,9 g, 77,9 mmol) từng phần trong điều kiện có N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 67°C qua đêm, được làm lạnh đến 0°C và 500 mL nước được thêm vào hỗn hợp. Chất rắn thu được được thu thập bằng cách lọc để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (9,2 g, hiệu suất 60,9%).

B. 3-bromo-2-clo-6-metyl-5-nitropyriđin, 185b



3-bromo-6-metyl-5-nitropyriđin-2-ol (9,2 g, 36,7 mmol) trong $POCl_3$ (56,2 g, 366,7 mmol) được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được đổ dần dần vào nước (800 mL) và tạo thành chất rắn. Chất rắn được thu thập và được làm khô để tạo sản phẩm mong muốn (7,5 g, hiệu suất 81,4%).

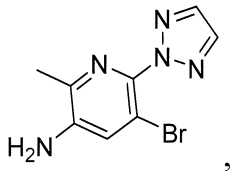
C. 3-bromo-6-metyl-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 185c



, 185c

Dung dịch 3-bromo-2-clo-6-metyl-5-nitropyriđin (7,5 g, 29,83 mmol), 2H-1,2,3-triazol (3,09 g, 44,74 mmol) và kali cacbonat (12,37 g, 89,48 mmol) trong axetonitril (40 mL) được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng etyl axetat (30 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 20/80). Dung môi rửa giải được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (5 g, hiệu suất 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,76 (s, 3 H), 8,28 (s, 2 H), 9,05 (s, 1 H).

D. 5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 185d

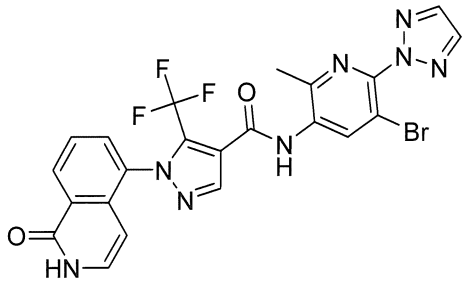


, 185d

3-bromo-6-metyl-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin (4,0 g, 14,1 mmol) được thêm vào hỗn hợp của sắt (7,86 g, 140,8 mmol), NH_4Cl (7,53 g, 140,8 mmol) trong THF (20 mL) và nước (7 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản

phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =30:70 đến 80:20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (2,3 g, hiệu suất 64,3%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 256,0

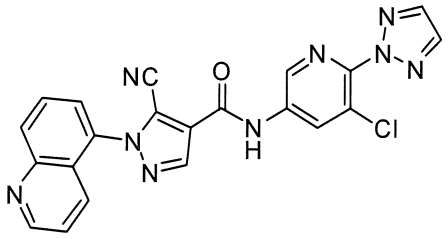
E. N-(5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 185



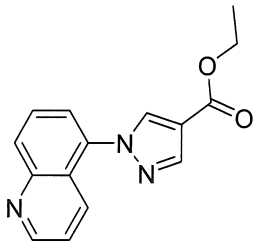
$POCl_3$ (106 mg, 0,69 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (190 mg, 0,58 mmol), và 5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (147 mg, 0,58 mmol) và pyriđin (137 mg, 1,74 mmol) trong điclometan (10 mL). Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (15 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Dầu màu nâu được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (125,5 mg, hiệu suất 38,3%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,51 (s, 3 H), 5,65 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,41 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5,73 Hz, 2 H), 10,59 (s, 1 H), 11,62 (br d, J=5,51 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 561,1

Ví dụ 186

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-xyano-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 186



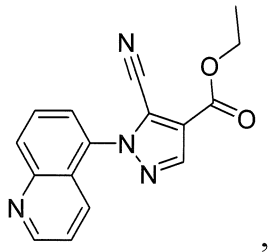
A. Etyl 1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 186a



, 186a

Etyl 4-pyrazolcacboxylat (500 mg, 3,6 mmol), 5-bromoquinolin (816 mg, 3,9 mmol), chất xúc tác RockPhos G3 (150 mg, 0,18 mmol), K_3PO_4 (1,52 g, 7,1 mmol), và 1,4-đioxan (20 mL) được kết hợp trong bình đáy tròn 100 mL. Bình được lắp bình ngưng hồi lưu, được bơm và đổ đầy bằng N_2 nhiều lần. Phản ứng được nung nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ, được làm nguội và được cô đặc. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và CH_2Cl_2. Lớp chứa nước được tách chiết lại một lần với CH_2Cl_2. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa một lần với NaOH 1 M. Các lớp hữu cơ được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silica gel 40 g, građien 30-70% EtOAc/hex). Hiệu suất = 375 mg (35%). MS (ESI): *m/z* 268 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

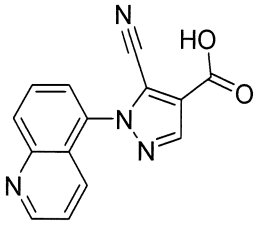
B. Etyl 5-xyano-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 186b



, 186b

Lọ 4 mL được thêm etyl 1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (100 mg, 0,37 mmol) và THF (1 mL). TMPMgCl•LiCl (0,56 mL dung dịch 1 M trong THF/toluen, 0,56 mmol) được thêm vào, và phản ứng được phép khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn p-toluensulfonyl xyanua (102 mg, 0,56 mmol) được thêm trong một phần. Phản ứng được phép khuấy qua đêm, sau đó được đổ vào dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được tách chiết hai lần với EtOAc. MeOH được thêm vào để hòa tan chất kết tủa, và lớp hữu cơ đồng nhất được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 ấm, sau đó được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc và được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh (cột silica gel 12 g, građien 5-60% EtOAc/hex). Hiệu suất = 69 mg (63%). MS (ESI): *m/z* 293 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,37 (ddd, *J* = 8,6, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,5 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

C. Axit 5-xyano-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic, 186c

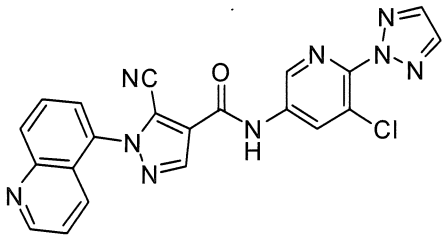


, 186c

Bình đáy tròn 15 mL được thêm etyl 5-xyano-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (56 mg, 0,19 mmol), $LiOH•H_2O$ (24 mg, 0,58 mmol), THF (2 mL), và nước (2 mL). Phản ứng được phép khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và lớp chứa nước còn lại được axit hóa để kết tủa axit. Sản

phẩm rắn được phép khô. Hiệu suất = 34 mg (67%). MS (ESI): *m/z* 265 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,75 (bs, 1H), 9,06 (ddd, *J* = 3,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (bd, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 7,4, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,66 (ddd, *J* = 8,6, 4,1, 1,6 Hz, 1H).

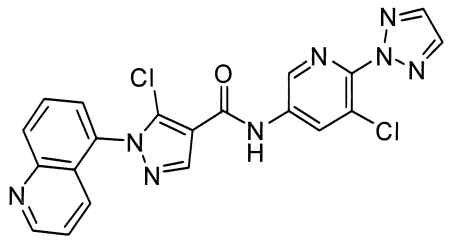
D. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-xyano-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 186



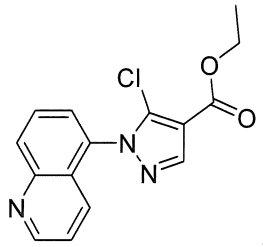
Bình đáy tròn 10 mL được thêm axit 5-xyano-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (33 mg, 0,12 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl))pyriđin-3-amin (29 mg, 0,15 mmol), pyriđin (60µL, 0,75 mmol) và CH_2Cl_2 (3 mL). $POCl_3$ (46 µL, 0,5 mmol) được thêm và phản ứng được phép khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được cô đặc, được hòa tan lại trong DMSO (2,5 mL), và được xử lý bằng 1 giọt dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để trung hòa axit. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột C18 silica, 50x250 mm, građien 10%-100% ACN/H_2O với TFA 0,05%, 80 mL/phút). Hiệu suất = 21 mg (38%). MS (ESI): *m/z* 442 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,14 (s, 1H), 9,09 (dd, *J* = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (ddd, *J* = 8,4, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,10 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H).

Ví dụ 187

5-clo-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 187



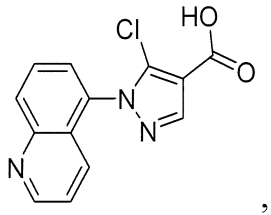
A. Etyl 5-(clo-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 187a



, 187a

Hợp chất này được tạo ra theo quy trình 186b sử dụng etyl 1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (100 mg, 0,37 mmol), TMPMgCl•LiCl (0,49 mL dung dịch 1 M trong THF/toluen, 0,49 mmol), và hexacloetan (133 mg, 0,56 mmol). Quá trình tinh chế được hoàn thành bằng sắc ký nhanh (cột silica gel 12 g, građien 5-40% EtOAc/hex). Hiệu suất = 78 mg (69%). MS (ESI): *m/z* 302 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,01 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,33 (ddd, *J* = 8,6, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,73 (ddd, *J* = 8,6, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

B. Axit 5-clo-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 187b

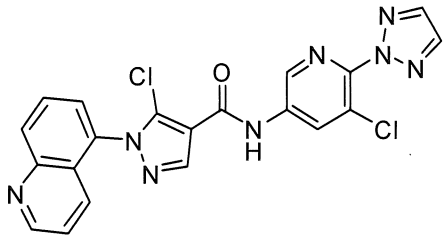


, 187b

Hợp chất này được tạo ra theo quy trình 186c sử dụng etyl 5-clo-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (72 mg, 0,24 mmol), $LiOH•H_2O$ (30 mg, 0,72 mmol), THF (2 mL), và nước (2 mL). Hiệu suất = 48 mg (74%). MS (ESI): *m/z* 274 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,08 (bs, 1H), 9,04 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (ddd, *J* = 8,4, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,88

(dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H).

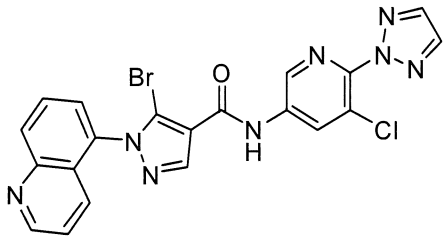
C. 5-clo-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 187



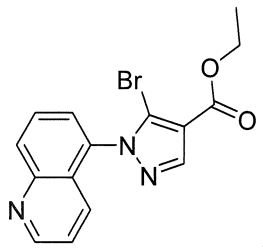
Hợp chất tiêu đề được tạo ra theo quy trình 186d using axit 5-clo-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (41 mg, 0,15 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (35 mg, 0,18 mmol), pyriđin (72 µL, 0,90 mmol), CH_2Cl_2 (3 mL), và $POCl_3$ (56 µL, 0,60 mmol). Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột C18 silica, 50x250 mm, građien 10%-100% ACN/H_2O với TFA 0,05%, 80 mL/phút). Hiệu suất = 36 mg (53%). MS (ESI): *m/z* 451 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 9,06 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (ddd, *J* = 8,5, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,00 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H).

Ví dụ 188

5-bromo-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 188



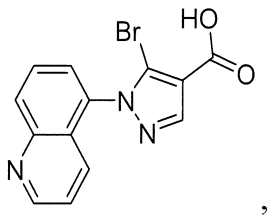
A. Etyl 5-bromo-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 188a



, 188a

Hợp chất này được tạo ra theo quy trình 186b sử dụng etyl 1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (100 mg, 0,37 mmol), TMPMgCl•LiCl (0,49 mL dung dịch 1M trong THF/toluen, 0,49 mmol), và 1,2-đibromotetracloetan (183 mg, 0,56 mmol). Quá trình tinh chế được hoàn thành bằng sắc ký nhanh (cột silica gel 12 g, građien 5-40% EtOAc/hex). Hiệu suất = 69 mg (53%). MS (ESI): *m/z* 346, 348 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,01 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,33 (ddd, *J* = 8,6, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 8,5, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

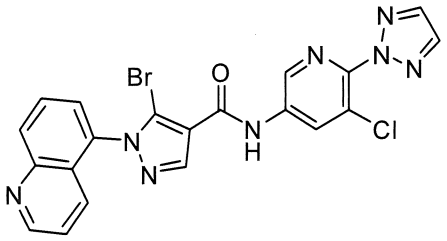
B. Axit 5-bromo-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 188b



, 188b

Hợp chất này được tạo ra theo quy trình 186c sử dụng etyl 5-bromo-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (64 mg, 0,18 mmol), $LiOH•H_2O$ (23 mg, 0,56 mmol), THF (2 mL), và nước (2 mL). Hiệu suất = 46 mg (78%). MS (ESI): *m/z* 318, 320 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,00 (bs, 1H), 9,04 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H).

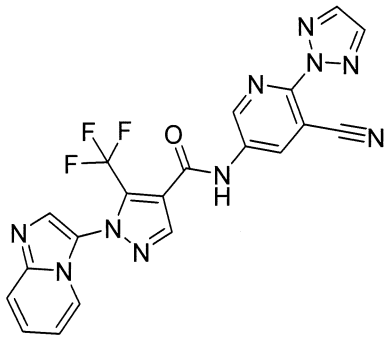
C. 5-bromo-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 188



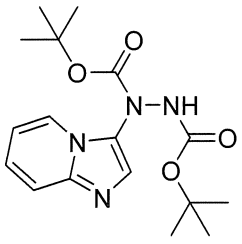
Hợp chất tiêu đề được tạo ra theo quy trình 186d sử dụng axit 5-bromo-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (43 mg, 0,14 mmol), 5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (32 mg, 0,16 mmol), pyriđin (65 µL, 0,81 mmol), CH_2Cl_2 (3 mL), và $POCl_3$ (50 µL, 0,54 mmol). Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột C18 silica, 50x250 mm, građien 10%-100% ACN/H_2O với TFA 0,05%, 80 mL/phút). Hiệu suất = 40 mg (60%). MS (ESI): *m/z* 495, 497 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,81 (s, 1H), 9,06 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,00 (dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H).

Ví dụ 189

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 189



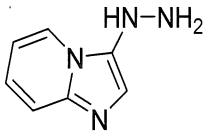
A. đi-*tert*-butyl 1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)hyđrazin-1,2-cacboxylat, 189a



, 189a

Hỗn hợp imiđazo[1,2-a]pyriđin (2,0 g, 16,9 mmol) và đi-*tert*-butyl điazen-1,2-đicacboxylat trong CH_3CN (50 mL) được nung nóng đến hồi lưu trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc =100:0 đến 0:100). Phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được loại bỏ để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (700 mg, 11,2%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 349,0

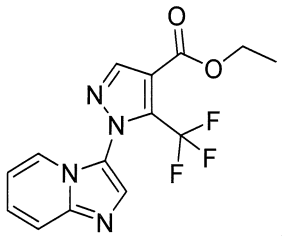
B. 3-hyđrazinylimiđazo[1,2-a]pyriđin, 189b



, 189b

Đi-*tert*-butyl 1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)hyđrazin-1,2-đicacboxylat trong HCl 4M trong MeOH (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo chất rắn màu trắng được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

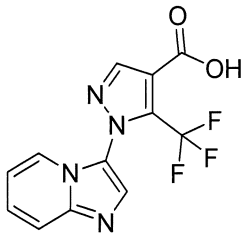
C. etyl 1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 189c



, 189c

Dung dịch bao gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, 1f (722 mg, 3,0 mmol), 3-hyđrazinylimiđazo[1,2-a]pyriđin (370 mg, 2,0 mmol), và etanol (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, được chia từng phần giữa EtOAc (30 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước (20 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, rửa với nước (10 mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến 100:0) để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu xám (120 mg, 18,3%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 324,9

D. Axit 1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 189d

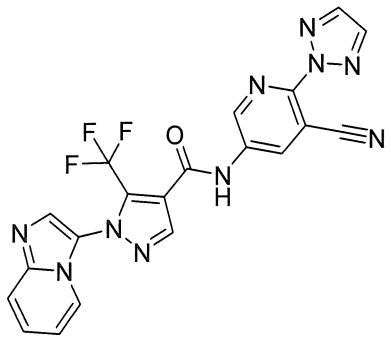


, 189d

Natri hyđroxit (44 mg, 1,1 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (120 mg, 0,37 mmol) trong EtOH/H_2O (1:1, 2 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở 28°C trong 2 giờ. Dung dịch HCl 10% được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh pH lên ~5. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được

cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất mong muốn (100 mg, hiệu suất 90,5%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 297,0.

E. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 189

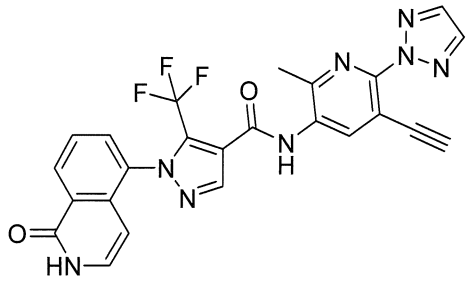


Axit 1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (67,5 mg, 0,22mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (50 mg, 0,27 mmol), pyriđin (53,1 mg, 0,67 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (2 mL), và phosphoryl oxyclorua (41,2 mg, 0,27 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ, $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (20% đến 50% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (40 mg, 37,6%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,22 - 7,33 (m, 1 H), 7,68 (br t, J=7,28 Hz, 1 H), 7,84 - 7,95 (m, 1 H), 8,18 - 8,40 (m, 4 H), 8,76 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,14 (br s, 1 H), 11,63 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 464,9.

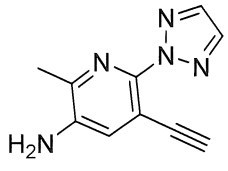
Ví dụ 190

N-(5-etynyl-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-

đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 190



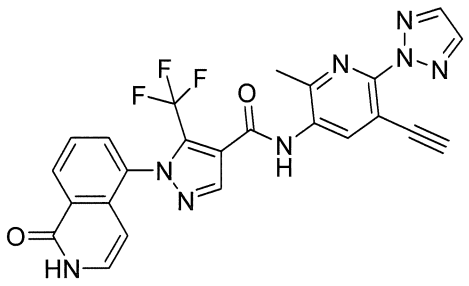
A. 5-etynyl-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 190a



, 190a

$Pd(PPh_3)_4$ (109 mg, 0,095 mmol) được thêm vào dung dịch 5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (200 mg, 0,79 mmol), trimetyl((4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)etynyl)silan (338 mg, 1,73 mmol), K_3PO_4 (109 mg, 0,095 mmol) trong THF (8 mL) ở 90°C trong điều kiện sủi bọt có N_2 trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (10 mL × 2). Dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =100:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 40:60). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu (20 mg, hiệu suất 12,8%). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 200,2.

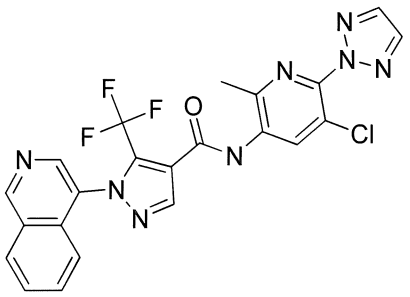
B. N-(5-etynyl-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 190



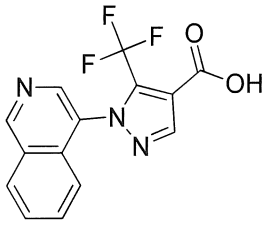
$POCl_3$ (13,9 mg, 0,090 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (24,3 mg, 0,075 mmol), và 5-etynyl-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (15 mg, 0,075 mmol) và pyriđin (17,9 mg, 0,23 mmol) trong điclometan (2 mL). Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL) được thêm vào và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (10 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và các dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu, được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (26% đến 56% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%) và được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (14,8 mg, 38,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 4,43 (s, 1 H), 5,67 (br d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,28 (br s, 1 H), 7,66 (br t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,92 (br d, J=7,06 Hz, 1 H), 8,14 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,42 (br d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 11,61 (br d, J=4,41 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,0

Ví dụ 191

N-(5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 191



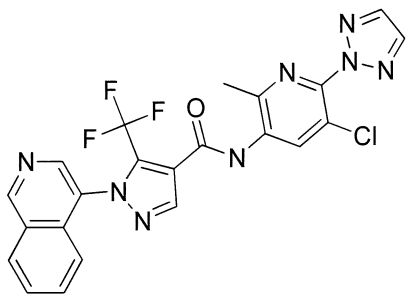
A. Axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 191a



, 191a

Hỗn hợp etyl 1-(1-isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (750 mg, 2,24 mmol) trong HCl cô đặc (12 M, 25 mL) được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng (700 mg, hiệu suất 95,5%), được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) m/z M+1: 307,8.

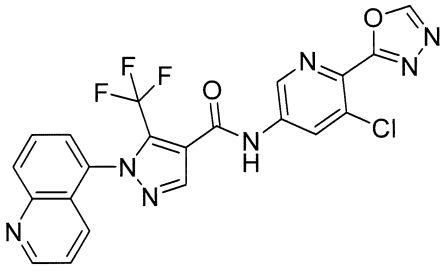
B. N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 191



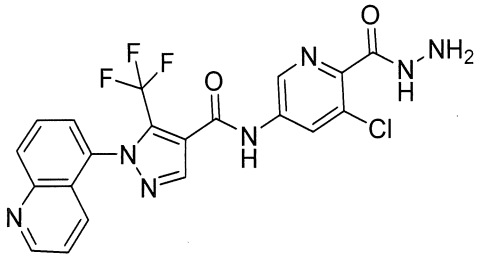
$POCl_3$ (112,3 mg, 0,732 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (120 mg, 0,37 mmol), 5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (76,77 mg, 0,37 mmol), pyriđin (144,83 mg, 1,83 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng K_2CO_3 chứa nước bão hòa, và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nó được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (40% đến 70% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng HCl 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (55 mg, độ tinh khiết: 99,145%, hiệu suất: 29,85%). LCMS (ESI) m/z M+1: 498,9. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 7,31 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,68 - 7,79 (m, 2 H), 7,88 (s, 2 H), 8,11 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H).

Ví dụ 192

N-(5-clo-6-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 192



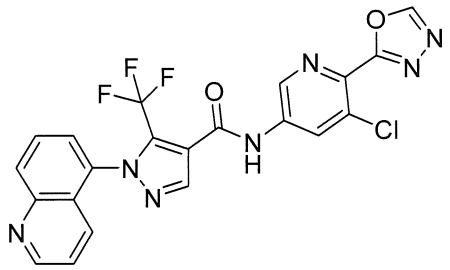
A. N-(5-clo-6-(hyđrazincacbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 192a



, 192a

Metyl 3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinat (120 mg, 0,25 mmol) và hyđrazin monohyđrit (25,3 mg, 0,50 mmol) trong etanol (1 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc để tạo sản phẩm thô (120 mg) được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

B. N-(5-clo-6-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 192

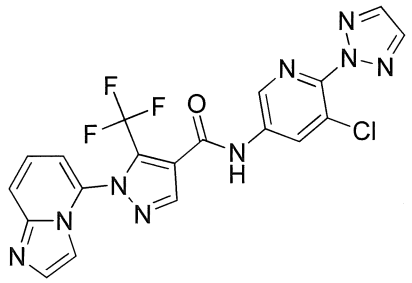


Hỗn hợp N-(5-clo-6-(hyđrazincacbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (100 mg, 0,21 mmol), trietoxymetan (105 µL, 0,63 mmol) và axit axetic (6,3 µL, 0,11 mmol) trong toluen (2 mL) được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (45 mg, hiệu suất 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,89 - 7,99 (m, 2 H), 8,32 (d, J=8,38 Hz, 1

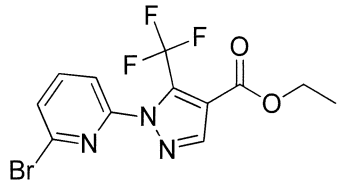
H), 8,57 (s, 1 H), 8,62 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,99 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,04 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z M+1: 485,9

Ví dụ 193

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 193



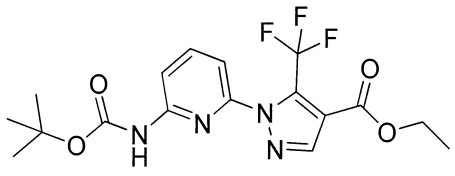
A. etyl 1-(6-bromopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 193a



, 193a

Dung dịch 2-bromo-6-hyđrazinopyriđin (3,0 g, 16,0 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (5,75 g, 23,9 mmol) trong EtOH (150 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu vàng. Dầu màu vàng được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 80/20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (5,7 g, hiệu suất: 98,1%).

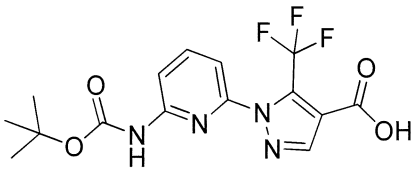
B. etyl 1-(6-((tert-butoxycacbonyl)amino)pyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 193b



, 193b

$Pd(OAc)_2$ (93,3 mg, 0,415 mmol) và Xantphos (238 mg, 0,412 mmol) trong đioxan (75 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trong điều kiện có nitơ. Etyl 1-(6-bromopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (3,0 g, 8,24 mmol), Cs_2CO_3 (8,05 g, 24,7 mmol) và *tert*-butyl cacbamat (1,16 g, 9,89 mmol) sau đó được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 90°C qua đêm, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 80/20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (3,09 g, hiệu suất: 93,7%).

C. Axit 1-(6-((tert-butoxycacbonyl)amino)pyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 193c

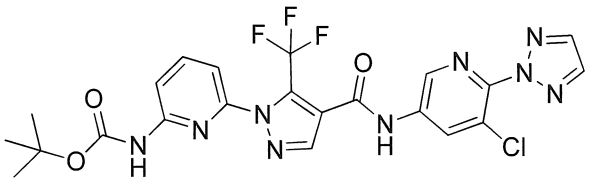


, 193c

Hỗn hợp etyl 1-(6-((tert-butoxycacbonyl)amino)pyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat và $LiOH.H_2O$ (628 mg, 15,0 mmol) trong THF/MeOH/H_2O

(1:1:1, 60 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. HCl 2N được thêm vào để điều chỉnh hỗn hợp đến pH bằng 4~5, sau đó, nó được tách chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng (1,8 g, hiệu suất: 96,8%).

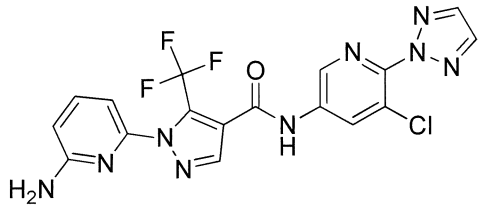
D. tert-butyl (6-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-2-yl)cacbamat, 193d



, 193d

$POCl_3$ (824 mg, 5,37 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)pyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (1 g, 2,69 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (525 mg, 2,69 mmol), pyriđin (1,06 g, 13,4 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt dần dần bằng K_2CO_3 chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (850 mg, độ tinh khiết: 98,4%, hiệu suất: 70,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 450,0 (M-100).

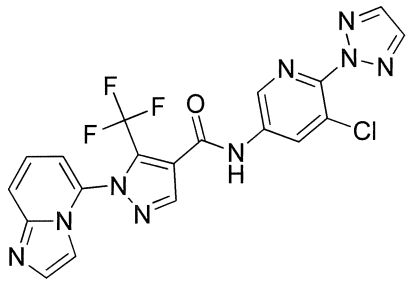
E. 1-(6-aminopyriđin-2-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 193e



, 193e

Dung dịch *tert*-butyl (6-(4-((5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-2-yl)cacbamat (1,76 g, 3,20 mmol) trong HCl/MeOH (4M, 50 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu đỏ. chất rắn màu đỏ được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (15% đến 55% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng TFA 0,1%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch K_2CO_3 chứa nước bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH lên ~12, sau đó, nó được tách chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (1,4 g, độ tinh khiết: 97,2%, hiệu suất: 94,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 449,9. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 4,57 (br s, 2 H), 6,54 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,57 (t, J=8,05 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,977 (s, 1 H), 8,42 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=2,43 Hz, 1 H).

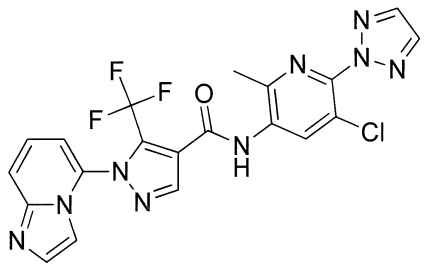
F. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 193



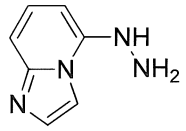
1-(6-aminopyriđin-2-yl)-*N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (1,48 g, 2,70 mmol, độ tinh khiết 97,2%) được sử dụng trong i-PrOH (40 mL) trong điều kiện có N_2. Bromoaxetalđehyt đietyl axetal (1,07 g, 5,41 mmol) được thêm vào huyền phù, sau đó thêm HBr chứa nước (48%, 2,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C qua đêm và được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm rồi sau đó được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (290 mg, độ tinh khiết: 96,7 %, hiệu suất: 21,9%). LCMS (ESI) m/z M+1: 473,9. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,01 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,37 (dd, J=9,04, 7,28 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,67 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H).

Ví dụ 194

N-(5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 194



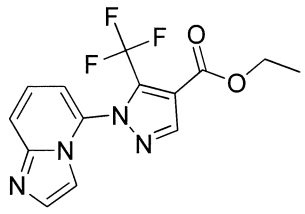
A. 5-hyđrazinylimiđazo[1,2-a]pyriđin, 194a



, 194a

Hỗn hợp của {Pd(xinamyl)Cl}$_2$ (131 mg, 0,254 mmol) và Mor-DalPhos (235 mg, 0,508 mmol) trong đioxan (100 mL) được hút chân không bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. 5-bromoimiđazo[1,2-*a*]pyriđin (1 g, 5,08 mmol) và t-BuONa (975 mg, 10,2 mmol) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp đó được hút chân không bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng $NH_2NH_2.H_2O$ (98%, 504 µL, 10,2 mmol) qua ống tiêm. Phản ứng được hút chân không bằng argon (4 lần). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm đất điatomit và được rửa bằng etyl axetat/MeOH (thể tích/thể tích 20/1, 100 mL). Dung dịch lọc được thu thập và được cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu (750 mg, thô). Nó được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

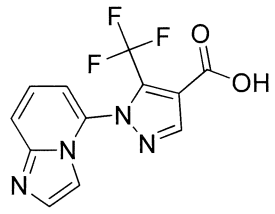
B. etyl 1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 194b



, 194b

Dung dịch 5-hyđrazinylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin (750 mg thô, 5,06 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (1,82 g, 7,59 mmol) trong EtOH (50 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu đen. Dầu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 20/80). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (850 mg, độ tinh khiết: 98,0%, hiệu suất: 50,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 325,1.

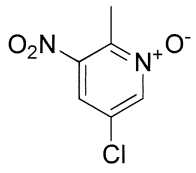
C. Axit 1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 194c



, 194c

Hỗn hợp etyl 1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (1,2 g, 3,70 mmol) trong HCl cô đặc (12M, 25 mL) được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng đậm (1,1 g, độ tinh khiết: 96,5%, hiệu suất: 96,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 296,9.

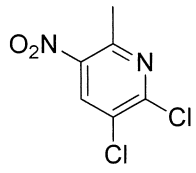
D. 5-clo-2-metyl-3-nitropyriđin 1-oxit, 194d



, 194d

Hỗn hợp của 5-clo-2-metyl-3-nitropyriđin (3,0 g, 17,4 mmol) và mCPBA (85%, 7,06 g, 34,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (60 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng bị dập tắt bằng 60 mL Na_2SO_3 chứa nước bão hòa Dung dịch được thêm vào để điều chỉnh pH lên 9~10 và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (100 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo chất rắn màu vàng. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (2,4 g, hiệu suất: 73,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 7,71 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 8,46 (d, J=1,54 Hz, 1 H).

E. 2,3-điclo-6-metyl-5-nitropyriđin, 194e

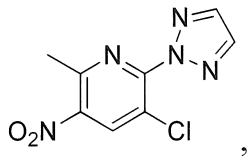


, 194e

$POCl_3$ (24,9 mL, 267 mmol) được thêm vào hỗn hợp của 5-clo-2-metyl-3-nitropyriđin 1-oxit (2,4 g, 12,7 mmol) trong $CHCl_3$ (80 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó được thêm dần dần vào 200 mL K_2CO_3 chứa nước bão hòa và được

tách chiết bằng CH_2Cl_2 (200 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo chất rắn màu nâu. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 80/20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (1,1 g, hiệu suất: 41,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 2,86 (s, 3 H), 8,43 (s, 1 H).

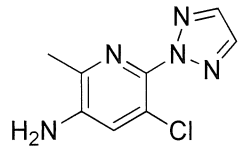
F. 3-clo-6-metyl-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin, 194f



, 194f

1*H*-1,2,3-triazol (550 mg, 7,97 mmol) được thêm vào dung dịch 2,3-điclo-6-metyl-5-nitropyriđin (1,1 g, 5,31 mol), và K_2CO_3 (2,20 g, 15,9 mmol) trong CH_3CN (60 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (50 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu đen (1,2 g, hiệu suất: 94,2%).

G. 5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 194g

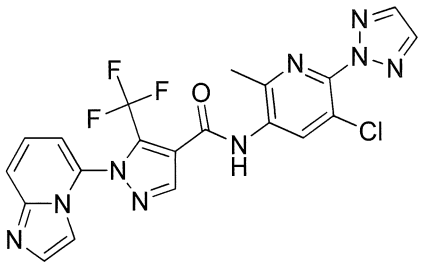


, 194g

Hỗn hợp 3-clo-6-metyl-5-nitro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin (thô 1,2 g), bột sắt (1,40 g, 25,0 mmol) và NH_4Cl (1,34 g, 25,0 mmol) trong MeOH/THF/H_2O (1:1:1,

60 mL) được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit và tấm này được rửa bằng EtOAc (50 mL x 2). Dung dịch lọc được rửa bằng 50 mL K_2CO_3 chứa nước bão hòa và được tách riêng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo chất rắn màu nâu. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 2,44 (s, 3 H), 3,97 (br s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 7,88 (s, 2 H).

H. N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 194

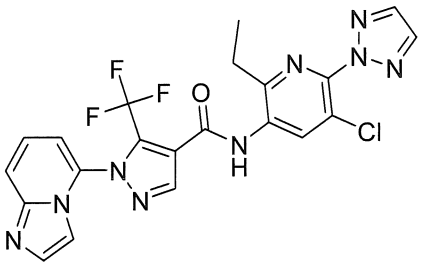


$POCl_3$ (0,364 mL, 3,91 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (600 mg, 1,96 mmol, độ tinh khiết 96,5%), 5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (410 mg, 1,96 mmol), pyriđin (0,786 mL, 9,77 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 30 mL K_2CO_3 chứa nước bão hòa, và hỗn hợp được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp hữu cơ được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước

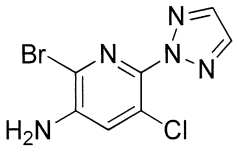
được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (435 mg, độ tinh khiết: 100%, hiệu suất: 45,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 487,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,48 (dd, J=9,04, 7,28 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H).

Ví dụ 195

N-(5-clo-2-etyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 195



A. 2-bromo-5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 195a

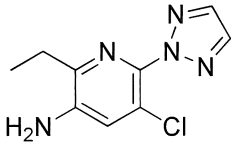


, 195a

NBS (2,73 g, 15,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (3 g, 15,3 mmol) trong CH_3CN (300 mL) ở 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 100 mL $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa rồi sau đó được tách chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng 50 mL NaCl chứa nước bão hòa, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo cặn dính màu nâu. Cặn này được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel

(dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 50/50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (4,00g, hiệu suất: 95,0%).

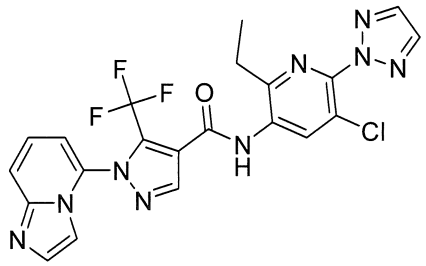
B. 5-clo-2-etyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 195b



, 195b

Dung dịch của 2-bromo-5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (100 mg, 0,364 mmol) trong đioxan (3 mL) được thêm $ZnEt_2$/toluen (1 M, 0,546 mL, 0,546 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (40,0 mg, 0,055 mmol) trong điều kiện có N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 10 mL $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, sau đó, hỗn hợp được lọc qua tấm đất điatomit và được rửa bằng 20 mL EtOAc. Dung dịch lọc được tách chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo cặn màu nâu. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (70 mg, hiệu suất: 86%). ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,29 (t, J=7,61 Hz, 3 H), 2,71 (q, J=7,50 Hz, 2 H), 3,96 (br s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,87 (s, 2 H).

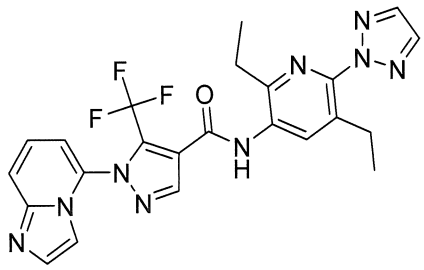
C. N-(5-clo-2-etyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 195



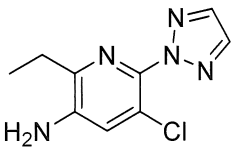
$POCl_3$ (0,58 mL, 0,626 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (96,1 mg, 0,313 mmol, độ tinh khiết 96,5%), 5-clo-2-etyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (70 mg, 0,313 mmol), pyriđin (124 mg, 1,57 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 20 mL K_2CO_3 chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp hữu cơ được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (95 mg, độ tinh khiết: 99%, hiệu suất: 60%). LCMS (ESI) m/z M+1: 501,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,16 - 1,23 (m, 3 H), 2,81 - 2,93 (m, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 7,48 (t, J=8,20 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,89 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H).

Ví dụ 196

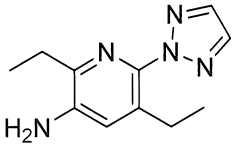
N-(2,5-đietyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 196



A. 2,5-đietyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin, 196a



P1

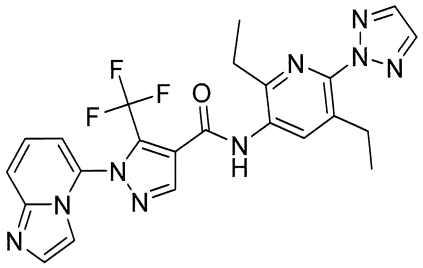


P2

, 196a

Dung dịch của 2-bromo-5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (200 mg, 0,729 mmol) trong đioxan (6 mL) được thêm $ZnEt_2$/toluen (1 M, 2,55 mL, 2,55 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (80,0 mg, 0,109 mmol) trong điều kiện có N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110 °C qua đêm. LCMS cho thấy P2 45,4% được tạo thành trong hỗn hợp phản ứng nhưng chỉ một lượng nhỏ P1 được tạo thành. Phản ứng được dập tắt bằng 10 mL NH_4Cl chứa nước bão hòa, được lọc qua tấm đất điatomit và được rửa bằng 30 mL EtOAc. Dung dịch lọc được rửa bằng 20 mL $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, sau đó, lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo cặn dính màu nâu. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng cặn dính màu vàng (thô 125 mg). ^1H NMR được phản xạ lên ~10% 5-clo-2-etyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,04 (t, J=7,61 Hz, 3 H), 1,26 - 1,31 (m, 3 H), 2,48 (q, J=7,64 Hz, 2 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 3,81 (br s, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,82 (s, 2 H).

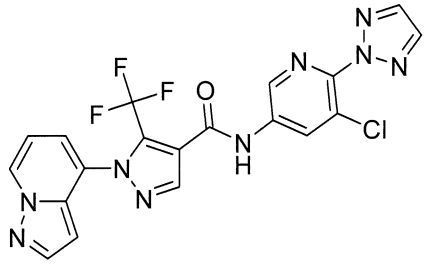
B. N-(2,5-đietyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 196



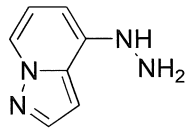
$POCl_3$ (0,103 mL, 1,11 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (170 mg, 0,552 mmol), 2,5-đietyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (thô, 120 mg), pyriđin (218 mg, 2,76 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 20 mL K_2CO_3 chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp hữu cơ được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt được tinh chế bởi SFC (Cột: Chiralcel OJ 250 x 30 5u; Điều kiện: NH3H2O 0.1% MEOH, lưu lượng (mL/phút) 65). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (105 mg, độ tinh khiết: 100%, hiệu suất: 38,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 496,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,99 (t, J=7,61 Hz, 3 H), 1,19 (t, J=7,50 Hz, 3 H), 2,50 - 2,55 (m, 2 H), 2,83 (q, J=7,50 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=7,28 Hz, 2 H), 7,44 - 7,53 (m, 1 H), 7,72 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J=9,04, 0,88 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

Ví dụ 197

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-*a*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 197



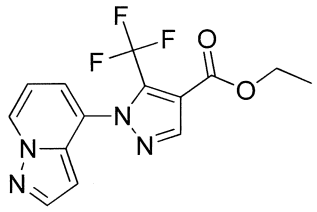
A. 4-hyđrazinylpyrazolo[1,5-a]pyriđin, 197a



, 197a

Hỗn hợp của $\{Pd(xinamyl)Cl\}_2$ (131 mg, 0,254 mmol) và Mor-DalPhos (235 mg, 0,508 mmol) trong đioxan (100 mL) được hút chân không bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. 4-bromoimiđazolo[1,5-*a*]pyriđin (1,00 g, 5,08 mmol) và t-BuONa (975 mg, 10,2 mmol) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp đó được hút chân không bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng $NH_2NH_2.H_2O$ (98%, 0,502 mL, 10,2 mmol) qua ống tiêm. Phản ứng được hút chân không bằng argon (4 lần). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm đất điatomit và được rửa bằng etyl axetat (200 mL). Dung dịch lọc được thu thập và được cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng đậm (750 mg). Nó được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

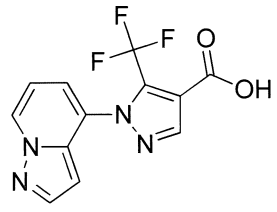
B. etyl 1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 197b



, 197b

Dung dịch 4-hyđrazinylpyrazolo[1,5-*a*]pyriđin (750 mg thô) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (1,84 g, 7,59 mmol) trong EtOH (100 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (1,11 g, hiệu suất 67,4% theo hai bước). LCMS (ESI) m/z M+1: 324,9.

C. Axit 1-(pyrazolo[1,5-a]pyri0in-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 197c

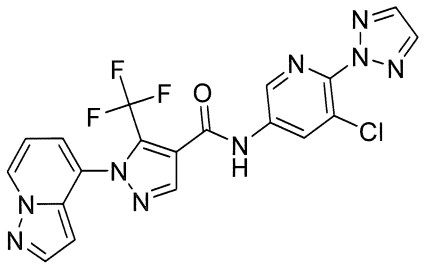


, 197c

Hỗn hợp etyl 1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (650 mg, 1,96 mmol) trong HCl cô đặc (12M, 50 mL) được khuấy ở 130°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô

dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (600 mg, độ tinh khiết: 98,8%, hiệu suất định lượng). LCMS (ESI) m/z M+1: 296,9.

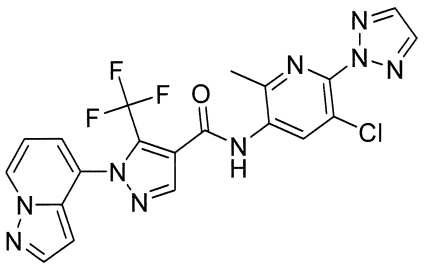
D. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 197



$POCl_3$ (0,0755 mL, 0,81 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (120 mg, 0,405 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (79,2 mg, 0,405 mmol, pyriđin (160 mg, 2,03 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 20 mL K_2CO_3 chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp hữu cơ được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (40% đến 70% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (80 mg, độ tinh khiết: 97%, hiệu suất: 40%). LCMS (ESI) m/z M+1: 473,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,34 (dd, J=2,43, 0,88 Hz, 1 H), 7,08 (t, J=7,28 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,96 (d, J=7,06 Hz, 1 H).

Ví dụ 198

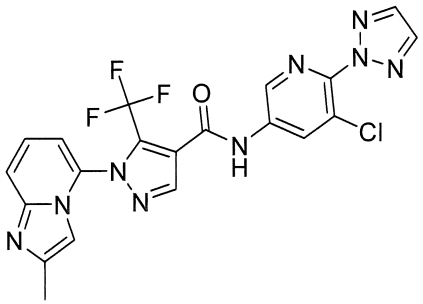
N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-*a*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 198



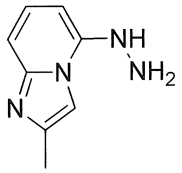
$POCl_3$ (0,076 mL, 0,81 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch của axit 1-(pyrazolo[1,5-*a*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (120 mg, 0,405 mmol, 5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (0,085 g, 0,405 mmol), và pyriđin (0,164 mL, 2,03 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp chứa nước được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (10 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (89,2 mg, độ tinh khiết: 98,4%, hiệu suất: 44,4%). LCMS (ESI) m/z M+1: 487,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 6,36 (dd, J=2,43, 0,88 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,54 - 7,58 (m, 1 H) 8,13 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,96 (d, J=7,06 Hz, 1 H).

Ví dụ 199

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 199



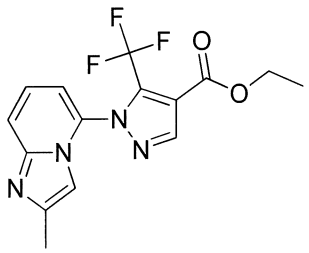
A. 5-hyđrazinyl-2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin, 199a



, 199a

Hỗn hợp của $\{Pd(xinamyl)Cl\}_2$ (49,1 mg, 0,095 mmol) và Mor-DalPhos (87,9 mg, 0,19 mmol) trong đioxan (40 mL) được hút chân không bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. 5-bromo-2-metylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin (400 mg, 1,9 mmol) và t-BuONa (364,3 mg, 3,79 mmol) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp đó được hút chân không bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút rồi được xử lý bằng $NH_2NH_2.H_2O$ (98%, 0,188 mL, 3,79 mmol) qua ống tiêm. Phản ứng được hút chân không bằng argon (4 lần). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm đất điatomit và được rửa bằng etyl axetat (50 mL). Dung dịch lọc được thu thập và cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng cặn màu vàng (chất rắn thô 250 mg), được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

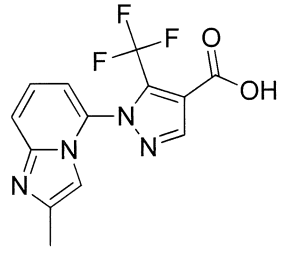
B. etyl 1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 199b



, 199b

Dung dịch 5-hyđrazinyl-2-metylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin (chất rắn thô 250 mg, 1,54 mmol) và etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (555,3 mg, 2,31 mmol) trong EtOH (30 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng cặn màu nâu đậm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu đen, được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (40% đến 70% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (100 mg, hiệu suất: 19,2%).

C. Axit 1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 199c

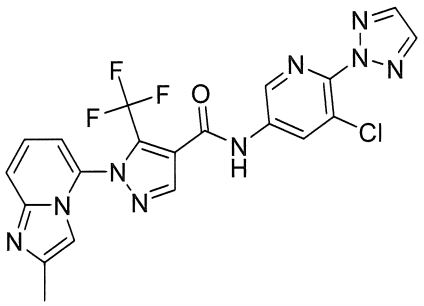


, 199c

Hỗn hợp etyl 1-(2-metylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-

pyrazol-4-cacboxylat (100 mg, 0,30 mmol) trong HCl cô đặc (12M, 5 mL) được khuấy ở 130°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (chất rắn thô 100 mg, độ tinh khiết: độ tinh khiết: 100%), được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. LCMS (ESI) m/z M+1: 310,9.

D. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 199

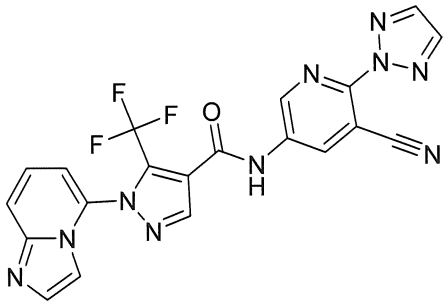


$POCl_3$ (98,9 mg, 0,65 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(2-metylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (100 mg, 0,32 mmol, độ tinh khiết 100%), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (63,05 mg, 0,32 mol), pyriđin (127,49 mg, 1,61 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 20 mL K_2CO_3 chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (40% đến 70% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (65 mg, độ tinh khiết: 99,7%, hiệu suất: 41,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 488,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 7,10 (s, 1 H), 7,33 (dd, J=7,17, 0,99 Hz, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H),

7,74 - 7,78 (m, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,65 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ví dụ 200

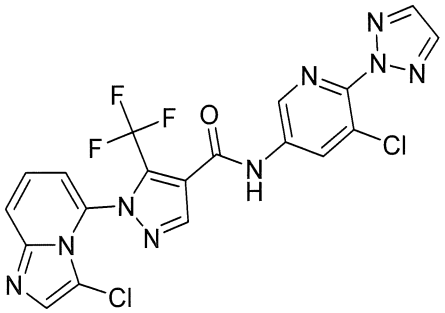
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 200



$POCl_3$ (82,83 mg, 0,54 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (80 mg, 0,27 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (50,28 mg, 0,27 mmol) và pyriđin (106,82 mg, 1,35 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết bằng 30 mL etyl axetat. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (26% đến 56% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được cô đặc đến khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (45,6 mg, độ tinh khiết: 99,9%, hiệu suất: 36,3%). LCMS (ESI) m/z M+1: 465,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,38 - 7,52 (m, 3H), 7,71 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,89 (d, J=2,4 Hz, 1H), 9,11 (d, J=2,4 Hz, 1H), 11,27 (br s, 1H).

Ví dụ 201

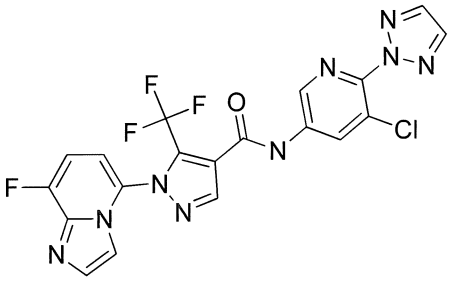
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-cloimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 201



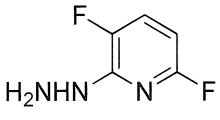
Dung dịch đang được khuấy của *N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (70 mg, 0,15 mmol) trong MeCN (2 mL) được thêm NCS (39,46 mg, 0,30 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (40% đến 70% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (65,6 mg, độ tinh khiết: 98,5%, hiệu suất: 86,0%). Cấu trúc được phân lần đầu như vậy, NMR không thể phân biệt vị trí của Cl ở vị trí 2 hoặc 3 của imiđazopyriđin. LCMS (ESI) m/z M+1: 507,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,10 (br s, 1H), 7,51 - 7,63 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (dd, J=1,3, 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,69 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,81 (d, J=2,3 Hz, 1H).

Ví dụ 202

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 202



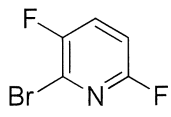
A. 3,6-điflo-2-hyđrazinylpyriđin, 202a



, 202a

Dung dịch được làm lạnh bằng đá của 2,3,6-triflopyriđin (4 g, 30,06 mmol) trong EtOH (50 mL) được bổ sung hyđrazin hyđrat (3,071 g, 60,12 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng rồi được nung nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi nó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết với CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tái tinh thể hóa từ EtOH để thu sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3 g, hiệu suất: 68,8%).

B. 2-bromo-3,6-điflopyriđin, 202b

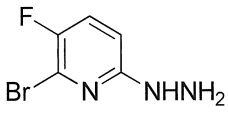


, 202b

Br_2 (2,13 mL, 41,35 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch đang được khuấy của 3,6-điflo-2-hyđrazinylpyriđin (3 g, 20,67 mmol) trong $CHCl_3$ (45 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm

lạnh ở 0°C và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (200 mL) được thêm từng giọt. CH_2Cl_2 (200 mL) được thêm vào, lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và các dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=1:0~9:1) để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (1,7 g, hiệu suất: 42,4%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,92 (td, J=3,1, 8,7 Hz, 1H), 7,55 (td, J=6,2, 8,6 Hz, 1H).

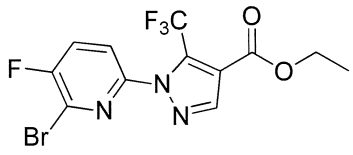
C. 2-bromo-3-flo-6-hyđrazinylpyriđin, 202c



, 202c

2-bromo-3,6-điflopyriđin (2,7 g, 13,92 mmol) được hòa tan trong MeCN (50 mL) và hyđrazin hyđrat (1,422 g, 27,84 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng (2,868 g, hiệu suất: 100%).

D. etyl 1-(6-bromo-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 202d

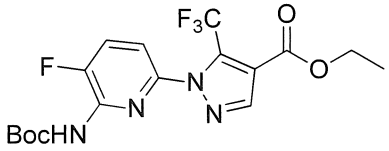


, 202d

2-bromo-3-flo-6-hyđrazinylpyriđin (2,8 g, 13,59 mmol) được hòa tan trong EtOH (60 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat, (6,529 g, 27,18 mmol) được thêm vào và được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô

đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất dưới dạng chất rắn màu vàng (2 g, hiệu suất: 38,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 - 1,41 (m, 3H), 4,37 - 4,41 (m, 2H), 7,63 - 7,67 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

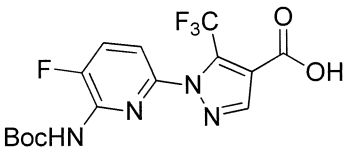
E. etyl 1-(6-((tert-butoxycacbonyl)amino)-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 202e



, 202e

$Pd(OAc)_2$ (58,755 mg, 0,26 mmol) và Xantphos (151,428 mg, 0,26 mmol) trong đioxan (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trong điều kiện có nitơ. Etyl 1-(6-bromo-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (2 g, 5,23 mmol), Cs_2CO_3 (5,116 g, 15,70 mmol) và tert-butyl cacbamat (0,736 g, 6,28 mmol) sau đó được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 90°C qua đêm và trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/EtOAc 100/0 đến ete dầu mỏ/EtOAc 80/20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (1800 mg, hiệu suất: 82,2%).

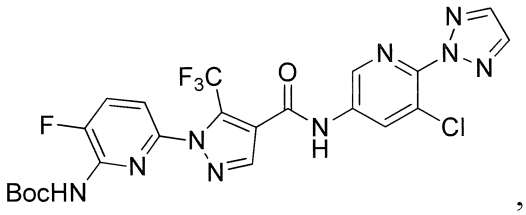
F. Axit 1-(6-((tert-butoxycacbonyl)amino)-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 202f



, 202f

Hỗn hợp etyl 1-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (1800 mg, 4,30 mmol) trong MeOH (15 mmL) và H_2O (15 mL) được thêm LiOH.H_2O (361,11mg, 8,61 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Cặn được thêm nước/EtOAc (100 mL/100 mL). HCl (1M trong nước) được sử dụng để điều chỉnh pH của hỗn hợp đến pH bằng ~5. Lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm (1500 mg, hiệu suất: 89.3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

G. tert-butyl (6-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-flopyriđin-2-yl)cacbamat, 202g

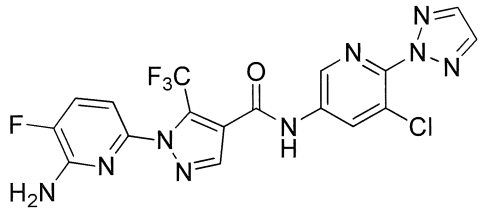


, 202g

$POCl_3$ (1178,60 mg, 7,69 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (1500 mg, 3,84 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (751,78 mg, 3,84 mmol) và pyriđin (1520,0 mg, 19,22 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch K_2CO_3 bão hòa (100 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết bằng 100 mL etyl axetat. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 sau đó được lọc. Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:1~0:1). Phần cất mong muốn được

thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (2000 mg, hiệu suất: 91,6%).

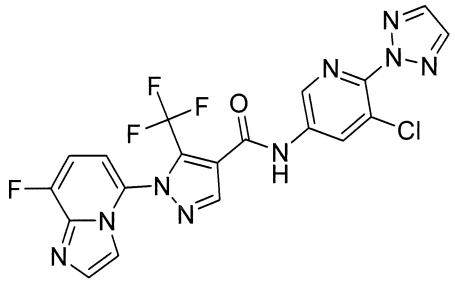
H. 1-(6-amino-5-flopyriđin-2-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 202h



, hợp chất 202h

Tert-butyl (6-(4-((5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-flopyriđin-2-yl)cacbamat (2000 mg, 3,522 mmol) và HCl/MeOH (60 mL, 4M) được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Cặn được thêm K_2CO_3 bão hòa chứa nước (100 mL). Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (100 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo gôm thô màu cam. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (20% đến 505% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tách chiết với EtOAc (100 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (800 mg, hiệu suất: 48,6%). LCMS (ESI) m/z M+1: 467,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,83 (br s, 2H), 6,95 (dd, J=2,6, 8,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,95 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,75 (d, J=2,2 Hz, 1H).

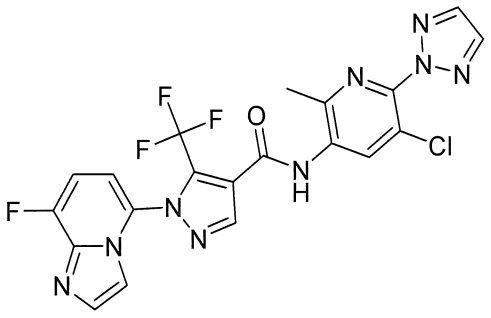
I. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 202



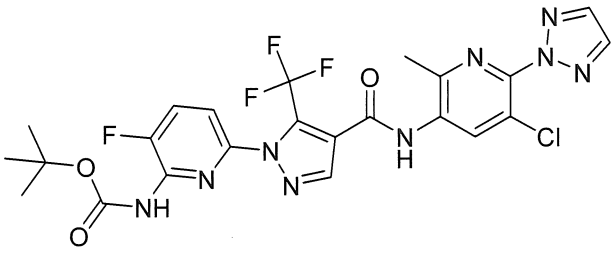
1-(6-amino-5-flopyriđin-2-yl)-*N*-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (800 mg, 1,71 mmol) được hòa tan trong i-PrOH (20 mL) trong điều kiện có N_2. 2-bromo-1,1-đietoxyetan (674,08 mg, 3,42 mmol) được thêm vào huyền phù, sau đó thêm Hbr (2 mL, 48% trong nước). Hỗn hợp thu được sau đó được hồi lưu trong 12 giờ và được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (422,2 mg, độ tinh khiết: 100%, hiệu suất: 50,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 491,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,53 (dd, J=1,2, 3,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,65 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,83 (d, J=2,2 Hz, 1H), 11,42 - 11,07 (m, 1H).

Ví dụ 203

N-(5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 203



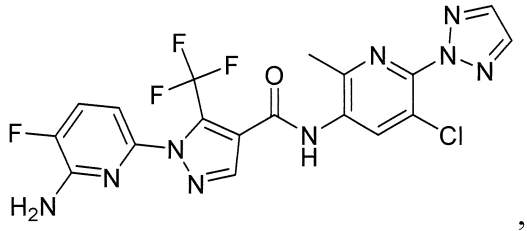
G. tert-butyl (6-(4-((5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-flopyriđin-2-yl)cacbamat, 203a



, 203a

$POCl_3$ (1,571 g, 10,25 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (2 g, 5,12 mmol), 5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (1,074 g, 5,12 mmol) và pyriđin (2,027 g, 25,62 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch K_2CO_3 bão hòa (120 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết bằng 100 mL etyl axetat. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:1~0:1). Phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (1,4 g, độ tinh khiết: 58,3%, hiệu suất: 27,4%). LCMS (ESI) m/z M+ Na^+: 604,0 (M+23).

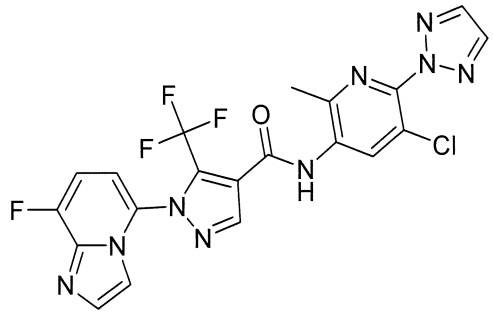
B. 1-(6-amino-5-flopyriđin-2-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 203b



, 203b

Tert-butyl (6-(4-((5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-flopyriđin-2-yl)cacbamat (1,4 g, 1,40 mmol) và HCl/MeOH (50 mL, 4M) được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Cặn được thêm K_2CO_3 chứa nước bão hòa (100 mL). Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (100 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm (1,1 g, thô) dưới dạng gôm màu cam.

C. N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 203

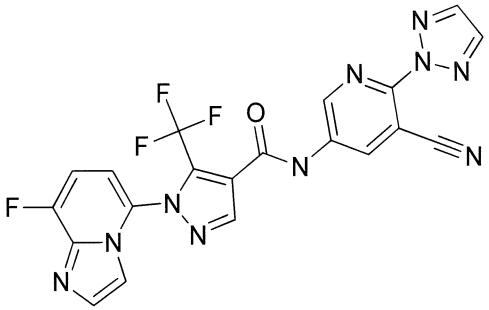


1-(6-amino-5-flopyriđin-2-yl)-*N*-(5-clo-2-metyl-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (1,1 g, 2,28 mmol) được sử dụng trong i-PrOH (20 mL) trong điều kiện có N_2. 2-bromo-1,1-đietoxyetan (899,85 mg, 4,57 mmol)

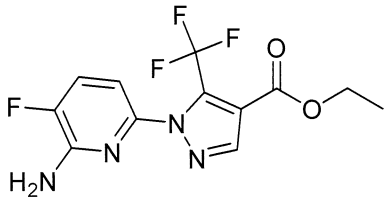
được thêm vào huyền phù, sau đó thêm Hbr (2 mL, 48% trong nước). Hỗn hợp thu được sau đó được hồi lưu trong 12 giờ và được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. (302 mg, độ tinh khiết: 99,2%, hiệu suất: 26,0%). LCMS (ESI) m/z M+1: 505,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 (s, 3H), 7,40 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,73 - 10,40 (m, 1H).

Ví dụ 204

N-(5-xyano-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 204



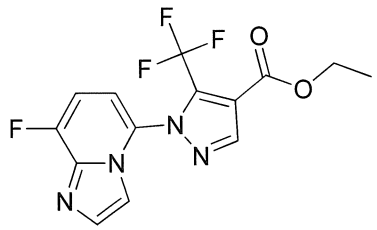
A. etyl 1-(6-amino-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 204a



, 204a

Etyl 1-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (0,9 g, 2,15 mmol) và HCl/MeOH (18 mL, 4M) được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Cặn được thêm K_2CO_3 chứa nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (50 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô để tạo sản phẩm dưới dạng gôm màu cam (650 mg, hiệu suất: 94,9%).

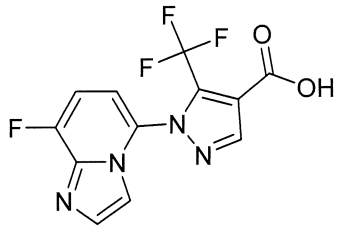
B. etyl 1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 204b



, 204b

Etyl 1-(6-amino-5-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (650 mg, 2,043 mmol) được hòa tan trong EtOH (20 mL) trong điều kiện có N_2. 2-bromo-1,1-đietoxyetan (805,057 mg, 4,085 mmol) được thêm vào huyền phù, sau đó thêm Hbr (2 mL, 48% trong nước). Hỗn hợp thu được sau đó được hồi lưu trong 12 giờ và được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 10:1~1:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (320 mg, hiệu suất: 45,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,40 (t, J=7,2 Hz, 3H), 4,42 (q, J=7,1 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=4,0, 7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,0, 9,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H).

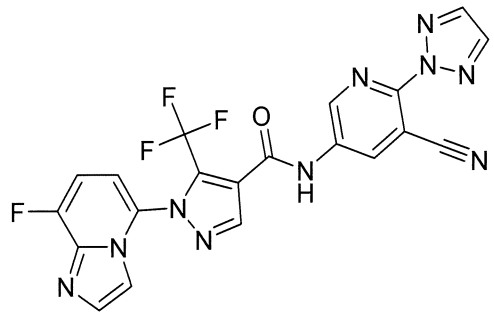
C. Axit 1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 204c



, 204c

Hỗn hợp etyl 1-(8-floimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (320 mg, 0,935 mmol) trong HCl cô đặc (6,064 mL) được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (300 mg, thô).

D. N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 204

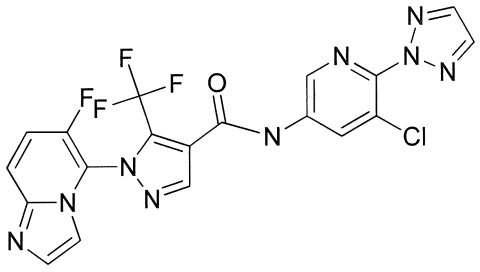


$POCl_3$ (292,81 mg, 1,91 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(8-floimiđazo[1,2-*a*]pyridin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (300 mg, 0,96 mmol), 5-amino-2-(2*H*-1,3-triazol-2-yl)nicotinonitril (177,76 mg, 0,96 mmol) và pyriđin (377,63 mg, 4,77 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết bằng 30 mL etyl axetat. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng

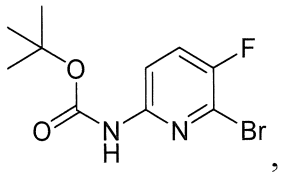
Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (30% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. (182 mg, độ tinh khiết: 99,2%, hiệu suất: 39,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 482,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,38 - 7,51 (m, 2H), 7,53 (dd, J=1,1, 3,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,85 (d, J=2,6 Hz, 1H), 9,06 (d, J=2,4 Hz, 1H), 11,32 (br s, 1H).

Ví dụ 205

N-(5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-floimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 205



A. *tert*-butyl (6-bromo-5-flopyriđin-2-yl)cacbamat, 205a

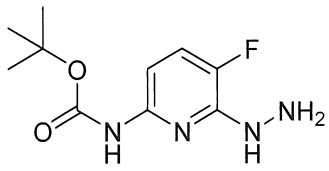


, 205a

Axit 6-bromo-5-flopicolinic (2000 mg, 9,09 mmol) được hòa tan trong *t*-BuOH (60 mL). Sau đó DPPA (2576,9 mg, 9,36 mmol) và DIEA (1292,5 mg, 10,00 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12

giờ trong trong điều kiện có N_2. Dung môi được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ: građien dung môi rửa giải: EtOAc/ete dầu mỏ từ 1/20 đến 1/5). Các phần cất sản phẩm được thu thập và dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng gôm không màu (1,6 g, hiệu suất: 60,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (s, 9H), 7,21 (br s, 1H), 7,39 (dd, J=6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=3,1, 8,8 Hz, 1H).

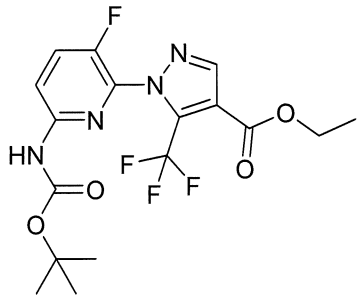
B. tert-butyl (5-flo-6-hyđrazinylpyriđin-2-yl)cacbamat, 205b



, 205b

Hỗn hợp của {Pd(xinamyl)Cl}$_2$ (26,69 mg, 0,052 mmol) và Mor-DalPhos (47,78 mg, 0,10 mmol) trong đioxan (20 mL) được hút chân không bằng argon (4 lần). Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện argon trong 10 phút. *Tert*-butyl (6-bromo-5-flopyriđin-2-yl)cacbamat (300 mg, 1,03 mmol) và *t*-BuONa (198,07 mg, 2,06 mmol) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp đó được hút chân không bằng argon (4 lần). Phản ứng màu vàng thu được sau đó được xử lý bằng $NH_2NH_2.H_2O$ (105,28 mg, 98%, 2,06 mmol) qua ống tiêm. Phản ứng được hút chân không bằng argon (4 lần). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện argon trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng CH_2Cl_2/MeOH (20/1, 20 mL). Dung dịch lọc được thu thập và cô đặc để tạo sản phẩm thô, được sử dụng ngay cho bước tiếp theo (249,6 mg, hiệu suất: 100%).

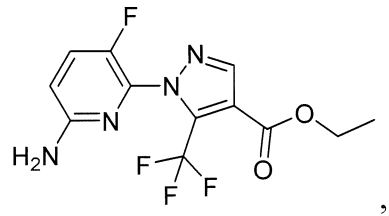
C. etyl 1-(6-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 205c



, 205c

Tert-butyl (5-flo-6-hyđrazinylpyriđin-2-yl) (249 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong EtOH (10 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (493,74 mg, 2,06 mmol) được thêm vào và được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (150 mg, hiệu suất: 34,9%). LCMS (ESI) m/z M+1: 362,9 (M-55). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 4,38 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 1H), 8,15 - 8,21 (m, 2H).

D. etyl 1-(6-amino-3-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 205d

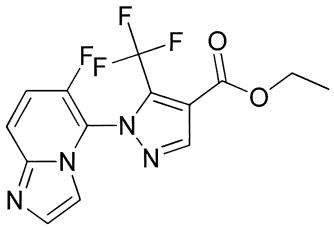


, 205d

Etyl 1-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-3-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (0,150 g, 0,36 mmol) và HCl/MeOH (3 mL, 4M) được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Cặn được sử dụng ngay cho

bước tiếp theo (120 mg, hiệu suất: 94,4%).

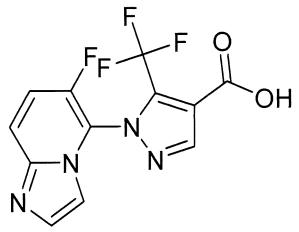
E. etyl 1-(6-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 205e



, 205e

Etyl 1-(6-amino-3-flopyriđin-2-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (120 mg, 0,34 mmol) được hòa tan trong EtOH (2 mL) trong điều kiện có N_2. 2-bromo-1,1-đietoxyetan (133,35 mg, 0,68 mmol) được thêm vào huyền phù, sau đó thêm Hbr (0,2 mL, 48% trong nước). Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ và được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 10:1~1:1). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (130 mg, độ tinh khiết: 86,4%, hiệu suất: 97,0%). LCMS (ESI) m/z M+1: 342,9.

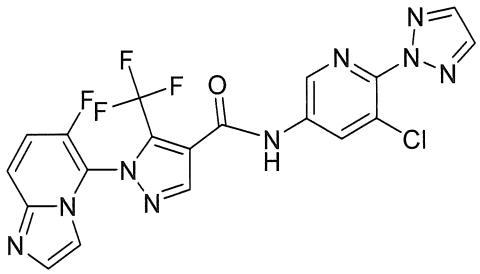
F. Axit 1-(6-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 205f



, 205f

Hỗn hợp etyl 1-(6-floimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylat (130 mg, 0,33 mmol) trong HCl cô đặc (2,13 mL) được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (120 mg, thô).

G. N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(6-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 205

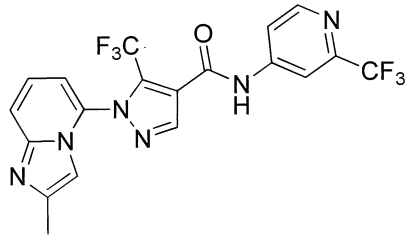


$POCl_3$ (117,12 mg, 0,76 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(6-floimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (120 mg, 0,38 mmol), 5-clo-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-amin (74,71 mg, 0,38 mmol) và pyriđin (151,05 mg, 1,91 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch K_2CO_3 bão hòa (100 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết bằng 100 mL etyl axetat. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 sau đó được lọc. Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (86,9 mg, độ tinh khiết: 100%, hiệu suất: 46,3%). LCMS (ESI) m/z M+1: 491,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,8, 9,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=4,6, 10,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,65 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,82 (d, J=2,2 Hz,

1H), 11,30 (br s, 1H).

Ví dụ 206

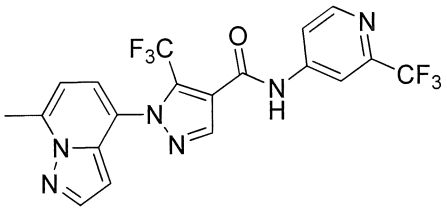
1-(2-metylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 206



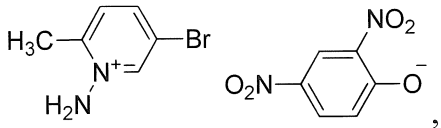
$POCl_3$ (98,85 mg, 0,65 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(2-metylimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (100 mg, 0,32 mmol), 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (52,26 mg, 0,32 mmol), pyriđin (127,49 mg, 1,61 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 20 mL K_2CO_3 chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lớp hữu cơ được tách riêng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp hữu cơ được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. (80 mg, độ tinh khiết: 99,5 %, hiệu suất: 54,3 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 454,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 7,08 (s, 1 H), 7,32 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=9,04, 7,28 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J=5,73, 1,76 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (d, J=5,29 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ví dụ 207

1-(7-metylpyrazolo[1,5-*a*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 207



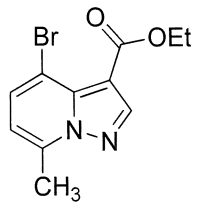
A. 1-amino-5-bromo-2-metylpyriđin-1-ium 2,4-đinitrophenolat, 207a



, 207a

5-bromo-2-metylpyriđin (5 g, 29,07 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (30 mL) và *O*-(2,4-đinitrophenyl)hyđroxylamin (6,366 g 31,97 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu đen (11 g), được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

B. etyl 4-bromo-7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-cacboxylat, 207b

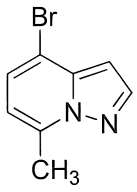


, 207b

1-amino-5-bromo-2-metylpyriđin-1-ium 2,4-đinitrophenolat (3,989 g, 10,75 mmol) được hòa tan trong DMF (20 mL), sau đó etyl propiolat (1,054 g,

10,75 mmol) và K_2CO_3 (2,971 g, 21,50 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu đen. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 85/15). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (0,9 g, độ tinh khiết: 85,2%, hiệu suất: 25,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 285,0

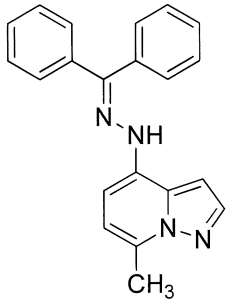
C. 4-bromo-7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin, 207c



, 207c

Etyl 4-bromo-7-metylpyrazolo[1,5-*a*]pyriđin-3-cacboxylat (800 mg, 2,53 mmol, độ tinh khiết 85,2%) và HBr (48%, 5 mL) được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khi đạt pH 6 sử dụng NaOH 5N, và được tách chiết bằng EtOAc (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Dầu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 90/10). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (500 mg, hiệu suất 93,6%).

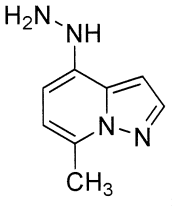
D. 4-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin, 207d



, 207d

$Pd(OAc)_2$ (46,80 mg, 0,21 mmol) và BINAP (259,62 mg, 0,42 mmol) được cho tạo huyền phù trong đioxan (15 mL) và được sủi bọt bằng N_2 trong 3 phút. 4-bromo-7-metylpyrazolo[1,5-*a*]pyriđin (440 mg, 2,09 mmol), (điphenylmetylen)hyđrazin (818,25 mg, 4,17 mmol) và Cs_2CO_3 (1,358 g, 4,17 mmol) được thêm vào và được tẩy bằng N_2 trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cặn được rửa bằng EtOAc (50 mL x 5). Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Dầu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 70/30). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (600 mg, độ tinh khiết: 75,7%, hiệu suất: 66,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 327,0

E. 4-hyđrazinyl-7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin, 207e

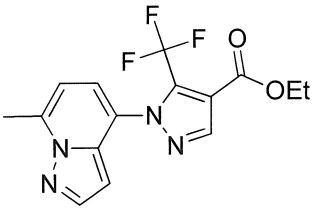


, 207e

4-(2-(điphenylmetylen)hyđrazinyl)-7-metylpyrazolo[1,5-*a*]pyriđin (550 mg, 1,28 mmol, độ tinh khiết 75,7%) được hòa tan trong đioxan (5 mL) và HCl cô đặc (12 M, 0,5 mL) được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu đen (350 mg). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

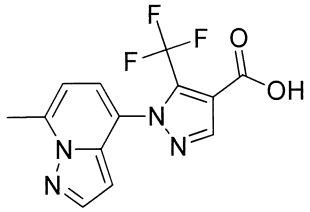
F. etyl 1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 207f



, 207f

4-hyđrazinyl-7-metylpyrazolo[1,5-*a*]pyriđin (350 mg, 1,76 mmol, muối HCl) được hòa tan trong EtOH (10 mL), etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (423,16 mg, 1,76 mmol) và Et_3N (356,57 mg, 3,52 mmol) được thêm vào và được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu đen. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat từ 100/0 đến 85/15). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (400 mg, độ tinh khiết: 98,8%, hiệu suất: 66,3%). LCMS (ESI) m/z M+1: 339,2

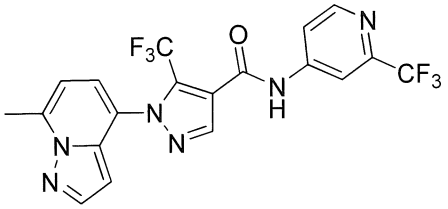
G. Axit 1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 207g



, 207g

Etyl 1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (400 mg, 1,18 mmol) được hòa tan trong THF/H2O=1/1 (10 mL) và LiOH (56,64 mg, 2,37 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp hản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khi đạt pH=5 bằng HCl 2N và được tách chiết với EtOAc (30 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng (350 mg, độ tinh khiết: 97,2%, hiệu suất: 92,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 311,0

H. Axit 1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, hợp chất 207

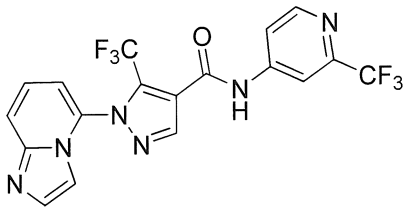


$POCl_3$ (0,07 mL, 0,75 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch của axit 1-(7-metylpyrazolo[1,5-*a*]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (120 mg, 0,38 mmol, độ tinh khiết 97,2%), 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (60,9 mg, 0,38 mmol), và pyriđin (0,15 mL, 1,88 mmol) trong CH_2Cl_2 (6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp chứa nước được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (15 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (35% đến 68% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu

trắng (61,8 mg, độ tinh khiết: 98,1%, hiệu suất: 35,5%). LCMS (ESI) m/z M+1: 454,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,78 (s, 3 H) 6,36 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=7,94 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J=5,40, 1,65 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=1,54 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,69 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 11,24 (br s, 1 H).

Ví dụ 208

1-1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-*N*-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 208

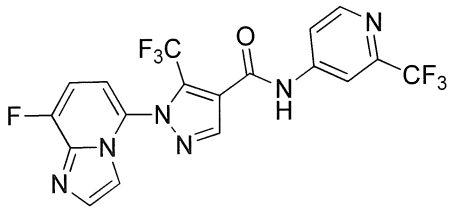


$POCl_3$ (149,87 mg, 0,98 mmol) được thêm vào hỗn hợp của axit 1-(imiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (150 mg, 0,49 mmol, độ tinh khiết 96,5%), 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (79,22 mg, 0,49 mmol), và pyriđin (193,28 mg, 2,44 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch K_2CO_3 bão hòa (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tách chiết bằng 5 mL etyl axetat. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 sau đó được lọc. Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (30% đến 55% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (60,2 mg, độ tinh khiết: 99,3%, hiệu suất: 27,8%). LCMS (ESI) m/z M+1: 440,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,36 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,71 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Hz,

1H), 7,96 (dd, J=1,9, 5,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,5 Hz, 1H), 11,28 (br s, 1H).

Ví dụ 209

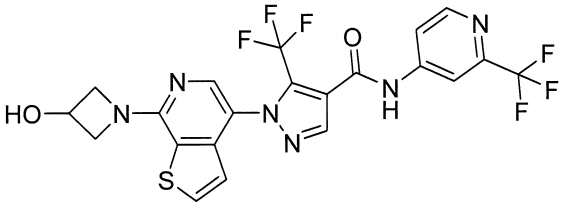
1-(8-floimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 209



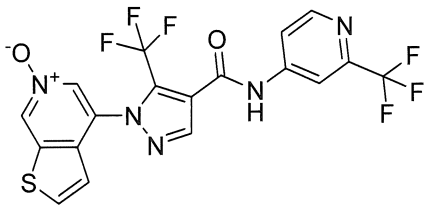
$POCl_3$ (117,12 mg, 0,76 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch của axit 1-(8-floimiđazo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-cacboxylic (120 mg, 0,38 mmol), 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (61,92 mg, 0,38 mmol), và pyriđin (151,05 mg, 1,91 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (2,5 mL) được thêm vào hỗn hợp. pH được điều chỉnh lên khoảng 7 bằng cách thêm $NaHCO_3$ (chứa nước) theo lượng tăng dần. Pha chứa nước được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (5 mL x 3). Lớp hữu cơ tách riêng được làm khô (bằng Na_2SO_4). được lọc và dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (35% đến 65% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Lớp chứa nước được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (110 mg, độ tinh khiết: 99,0%, hiệu suất: 62,2%). LCMS (ESI) m/z M+1: 458,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,51 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,9, 5,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,5 Hz, 1H), 11,25 (br s, 1H).

Ví dụ 210

1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 210



A. 4-(5-(triflometyl)-4-((2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin 6-oxit, 210a

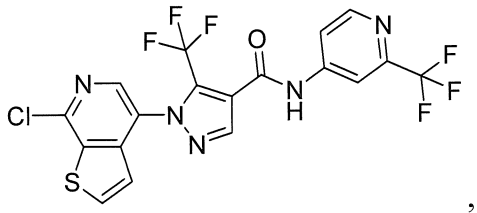


, 210a

m-CPBA (0,566 g, 3,28 mmol) được thêm vào dung dịch của 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,5 g, 1,09 mmol) trong CH_2Cl (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Dung dịch được rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 chứa nước bão hòa (30 mL), $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (30 mL) và nước muối (50 mL). Phần tách chiết được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc để tạo dầu thô. Dầu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100/0 đến 0/100). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (0,35 g, 66,7%).

B. 1-(7-clothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-

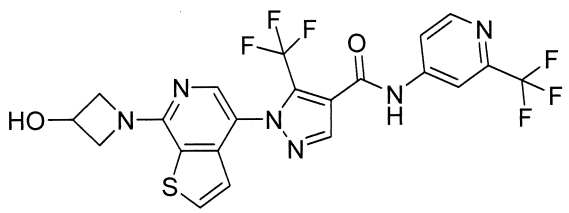
yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, 210b



, 210b

4-(5-(triflometyl)-4-((2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin6-oxit (180 mg, 0,38 mmol) được thêm vào hỗn hợp $POCl_3$ (0,34 mL, 3,75 mmol) trong $CHCl_3$ (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng và được thêm vào dung dịch chứa nước đang được khuấy (50 mL). Sau đó hỗn hợp được bazơ hóa sử dụng $NaHCO_3$, sau đó được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan rồi được lọc. Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Dầu màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat =1:0 đến ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1). Các phần cất mong muốn được thu thập và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng dầu không màu (0, 15 g, 81,3%).

C. 1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 210

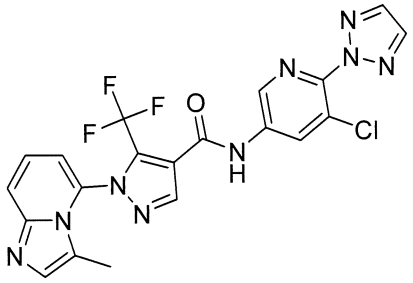


Na_2CO_3 (53,88 mg, 0,51 mmol) được thêm vào dung dịch của 1-(7-clothieno[2,3-

c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (100 mg, 0,20 mmol) và azetiđin-3-ol hyđroclorua (33,42 mg, 0,31 mmol) trong DMA (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Nước (20 mL) được thêm vào hỗn hợp và được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và lọc. Các dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế (26% đến 56% thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng amoni hyđroxit 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu. (76 mg, 70,7%). LCMS (ESI) m/z M+1: 528,9. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,07 (2 H, dd, J=9,15, 4,30 Hz), 4,51 - 4,57 (2 H, m), 4,60 - 4,67 (1 H, m), 6,89 (1 H, d, J=5,51 Hz), 7,81 (1 H, br d, J=3,75 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, J=5,29 Hz), 8,14 (1 H, d, J=1,76 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,56 (1 H, d, J=5,51 Hz).

Ví dụ 211

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 211



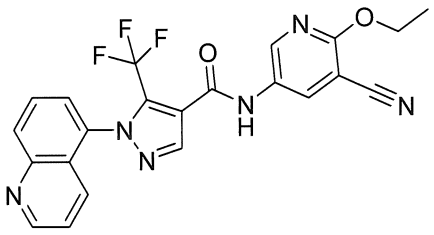
Hợp chất tiêu đề theo Ví dụ 205 bằng cách thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ phản ứng, thời gian và các biến số hoặc thông số khác. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,346 (br s, 1 H), 8,833 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,614 - 8,684 (m, 2 H), 8,171 (s, 2 H), 7,808 - 7,888 (m, 1 H), 7,487 (s, 1 H), 7,328 - 7,392 (m, 2 H), 1,787

(s, 3 H). LCMS (ESI): m/z 487,9 $[M+H]^+$

Theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3 hoặc 4 trên đây, và chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ phản ứng, thời gian và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết, các hợp chất sau đây được điều chế.

Ví dụ 70

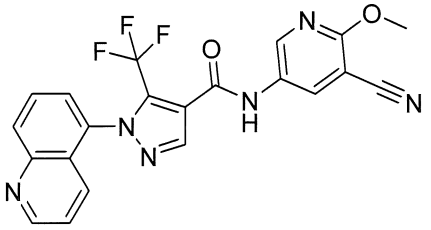
N-(5-xyano-6-etoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 81



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,46 (t, J=7,06 Hz, 2 H), 4,50 (q, J=7,06 Hz, 2 H), 7,48 (dd, J=8,49, 4,30 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H), 7,70 (br s, 1 H), 7,82 - 7,87 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,34 - 8,38 (m, 1 H), 8,43 (br s, 2 H), 9,03 (br d, J=2,65 Hz, 1 H). LCMS (ESI): m/z 487,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 71

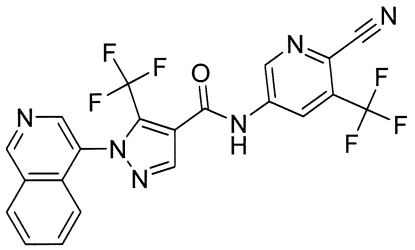
N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 85



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,85 - 7,91 (m, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,31 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,46 - 8,6 (m, 2 H), 8,69 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,03 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 10,93 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 439,0 $[M+H]^+$

Ví dụ 72

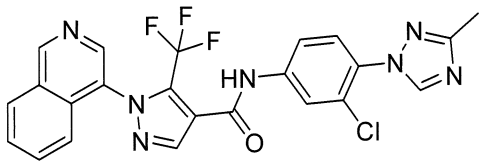
N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 49



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,26 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,83 - 7,88 (m, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H), 8,37 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,80 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,25 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 11,58 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 476,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 73

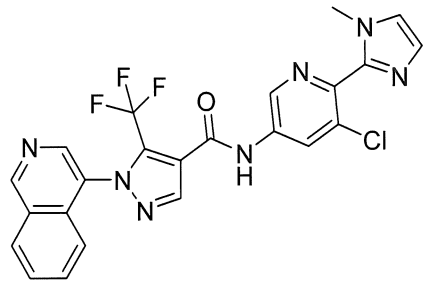
N-(3-clo-4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 55



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 7,44 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,84 - 8,01 (m, 3 H), 8,17 - 8,26 (m, 2 H), 8,36 - 8,43 (m, 2 H), 8,72 (br s, 1 H), 9,49 - 9,66 (m, 1 H), 9,60 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 498,0 $[M+H]^+$

Ví dụ 74

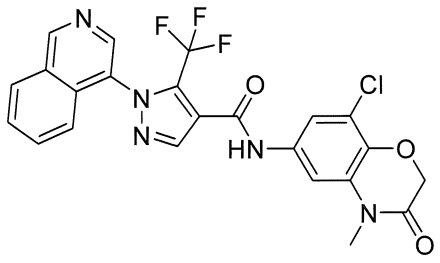
N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 98



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,39 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,84 - 7,89 (m, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 8,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,60 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,91 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 497,9$[M+H]^+$

Ví dụ 75

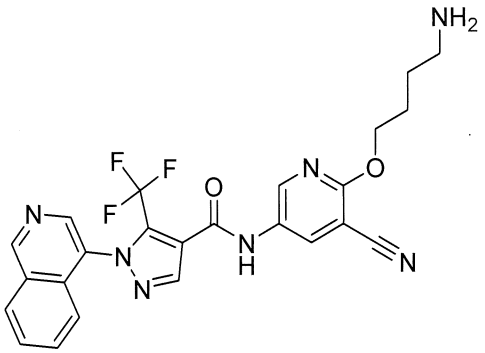
N-(8-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 97



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,28 (s, 3 H), 4,77 (s, 2 H), 7,26 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,45 (br s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H), 8,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 501,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76

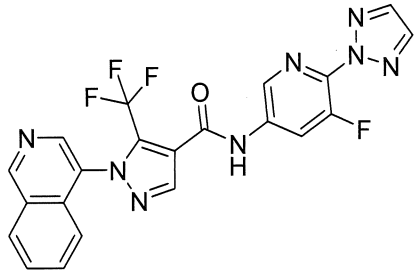
N-(6-(4-aminobutoxy)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 84



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,31 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,38 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 8,09 - 7,89 (m, 4H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,28 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 4,41 (br t, J=6,1 Hz, 2H), 2,84 (br d, J=6,0 Hz, 2H), 1,87 - 1,63 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 496,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 77

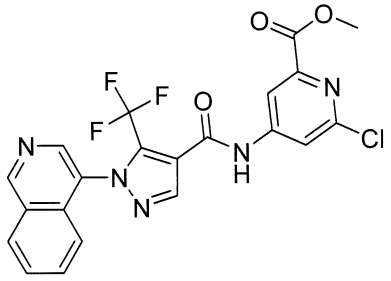
N-(5-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 61



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (br d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,84 - 7,96 (m, 3 H), 8,03 (d, J=3,09 Hz, 1 H), 8,37 (br d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,54 - 8,73 (m, 2 H), 8,78 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 11,41 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 500,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78

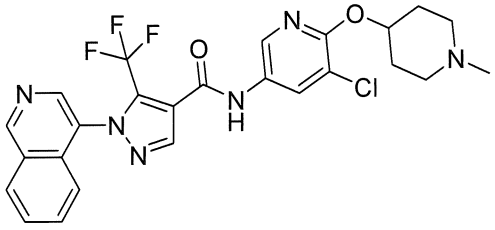
Metyl 6-clo-4-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinat, hợp chất 74



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 7,26 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H, 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,30 - 8,40 (m, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 11,33 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 475,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 79

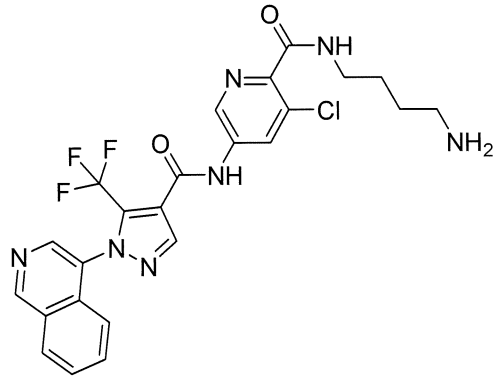
N-(5-clo-6-((1-metylpiperiđin-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 45



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,70 - 1,81 (m, 2 H), 1,98 (br s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,33 (br s, 2 H), 2,48 - 2,52 (m, 34 H), 2,67 (br s, 2 H), 5,08 (br d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 8,29 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80

N-(4-aminobutyl)-3-clo-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinamit, hợp chất 72

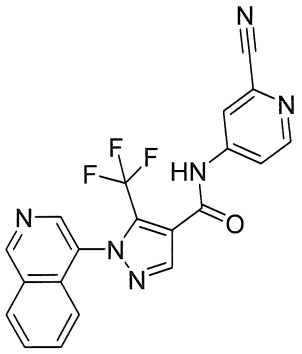


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (br s, 4 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 7,30 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 7,95 (br t, J=7,06 Hz, 3 H), 8,39 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,68 (br t,

J=5,84 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,95 - 9,02 (m, 1 H), 8,97 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 11,53 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 532,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81

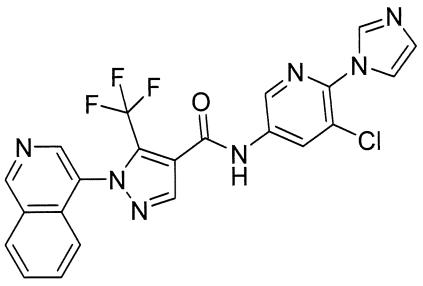
N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 77



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,30 (br s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,70 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,29 (br d, J=8,5 Hz, 1H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 82

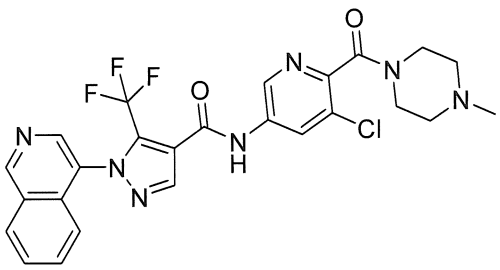
N-(5-clo-6-(1H-imiđazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 70



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,20 (s, 1 H), 7,34 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,74 - 7,84 (m, 2 H), 8,14 - 8,21 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,55 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,75 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 483,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 83

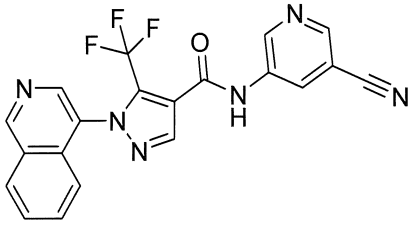
N-(5-clo-6-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 48



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,99 (s, 3 H), 3,15 - 3,29 (m, 2 H), 3,32 - 3,44 (m, 2 H), 3,47 - 3,64 (m, 2 H), 3,66 - 3,79 (m, 2 H), 7,65 (br d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,14 (br t, J=7,61 Hz, 1 H), 8,23 - 8,32 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,56 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,67 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,05 (br s, 1 H), 9,99 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 543,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 84

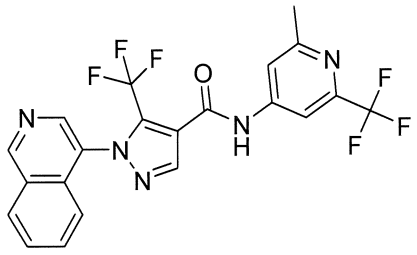
N-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 82



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,44 (br s, 1H), 9,66 (br s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 8,80 (br d, J=16,3 Hz, 2H), 8,70 (br d, J=17,0 Hz, 2H), 8,40 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,79 (m, 2H), 7,30 (br d, J=7,9 Hz, 1H). LCMS (ESI): m/z 409,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 85

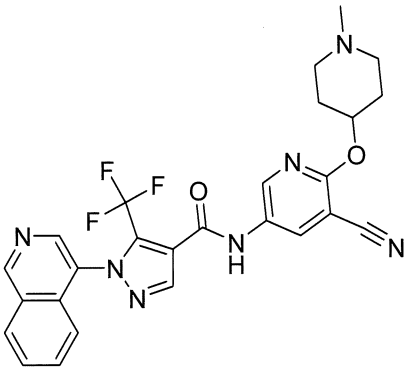
1-(isoquinolin-4-yl)-N-(2-metyl-6-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 73



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 7,38 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,81 - 7,96 (m, 3 H), 8,04 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 86

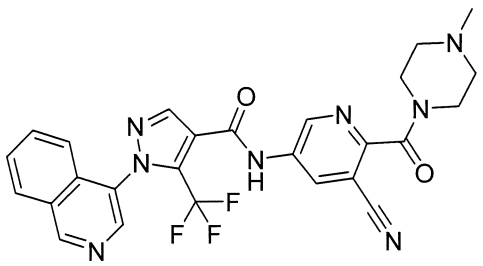
N-(5-xyano-6-((1-metylpiperiđin-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 80



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,26 (br s, 1H), 10,82 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,89 - 8,51 (m, 4H), 8,38 (br s, 1H), 8,04 - 7,73 (m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 5,45 - 5,09 (m, 1H), 3,50 - 3,31 (m, 2H), 3,21 - 2,97 (m, 2H), 2,75 (br d, J=12,3 Hz, 3H), 2,35 - 2,11 (m, 3H), 2,01 (br s, 1H). LCMS (ESI): m/z 522,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 87

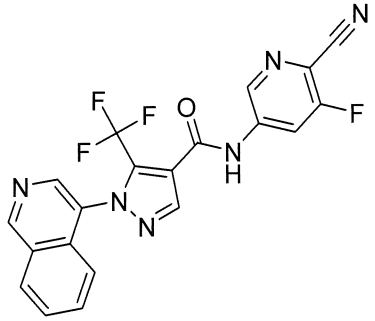
N-(5-xyano-6-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 96



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,99 (s, 3 H), 3,18 - 3,28 (m, 1 H), 3,31 - 3,35 (m, 1 H), 3,35 - 3,79 (m, 5 H), 4,18 (br s, 1 H), 7,40 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,83 - 7,97 (m, 2 H), 8,35 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,64 - 8,74 (m, 1 H), 8,78 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,14 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,58 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 535,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 88

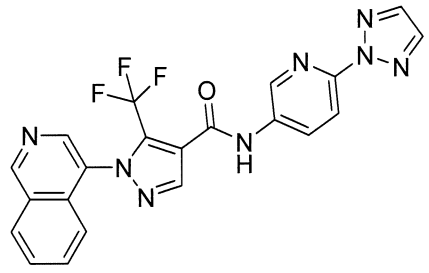
N-(6-xyano-5-flopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 41



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 8,03 - 8,13 (m, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 1 H), 8,50 - 8,57 (m, 2 H), 8,57 - 8,63 (m, 1 H), 8,75 - 8,82 (m, 1 H), 8,94 - 8,98 (m, 1 H), 9,89 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 427,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 89

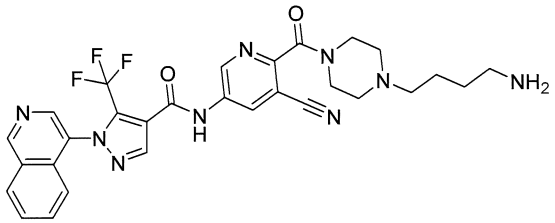
N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 71



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,74 - 7,84 (m, 2 H), 7,92 (s, 2 H), 8,10 - 8,19 (m, 3 H), 8,27 (s, 1 H), 8,57 - 8,62 (m, 2 H), 8,64 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 451,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90

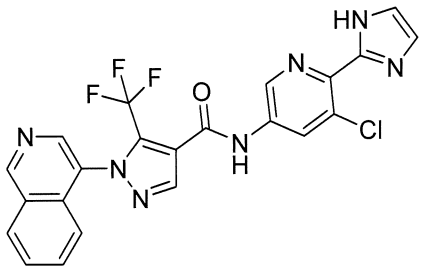
N-(6-(4-(4-aminobutyl)piperazin-1-cacbonyl)-5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 101



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,72 (br s, 4 H), 2,64 - 2,87 (m, 4 H), 2,98 (br s, 2 H), 3,49 - 3,70 (m, 1 H), 3,58 (br s, 1 H), 3,76 - 4,09 (m, 1 H), 3,92 (br s, 1 H), 4,66 (br s, 2 H), 7,39 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,83 - 7,96 (m, 2 H), 8,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,78 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,12 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 592,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91

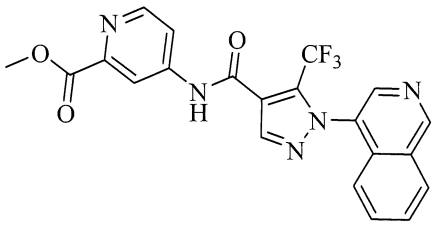
N-(5-clo-6-(1H-imiđazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 104



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,07 - 7,33 (m, 2 H) 7,75 - 7,96 (m, 3 H), 8,37 (br d, *J*=7,94 Hz, 2 H), 8,71 (br d, *J*=1,76 Hz, 2 H), 8,79 (d, *J*=11,47 Hz, 1 H), 9,20 (br d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 11,77 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 477,0 $[M+H]^+$

Ví dụ 92

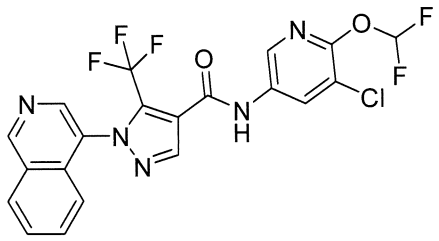
Metyl 4-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolin, hợp chất 75



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 4,15 (s, 3 H) 7,64 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,22 - 8,29 (m, 1 H) 8,58 - 8,69 (m, 3 H) 8,80 (d, J=6,61 Hz, 1 H) 8,90 - 8,97 (m, 1 H) 9,03 (br s, 1 H) 9,96 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 442,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 106

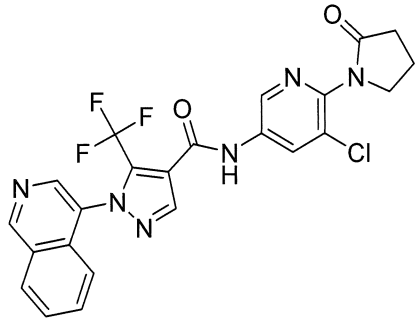
N-(5-clo-6-(điflometoxy)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 106



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,32 (br d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,71 - 7,90 (m, 4 H), 8,14 - 8,19 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 483,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 107

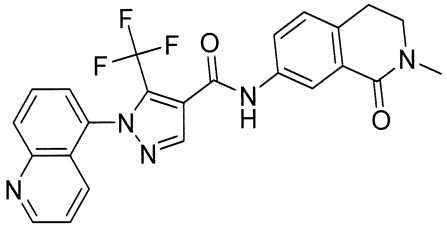
N-(5-clo-6-(2-oxopyroliđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 107



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,09 - 2,21 (m, 2 H), 2,46 (br s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 7,27 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H), 8,31 - 8,40 (m, 1 H), 8,41 - 8,47 (m, 1 H), 8,56 - 8,61 (m, 1 H), 8,70 - 8,82 (m, 2 H), 9,56 - 9,66 (m, 1 H), 11,06 - 11,12 (m, 1 H). LCMS (ESI): m/z 501,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 212

N-(2-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroisoquinolin-7-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 212

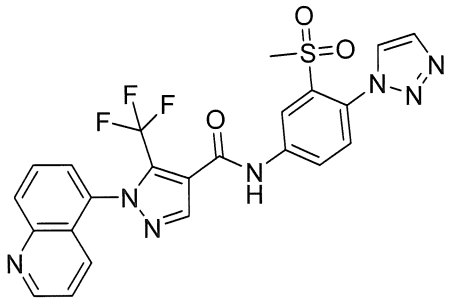


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,96 (br t, J=6,62 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H) 3,53 - 3,56 (m, 2 H), 7,30 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=3,09 Hz, 2 H), 7,89 (dd, J=8,16, 1,98 Hz, 1 H), 7,94 - 7,98 (m, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 1 H), 8,23 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,12 (t, J=2,87 Hz, 1 H), 10,71 (s, 1 H).

LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,0

Ví dụ 213

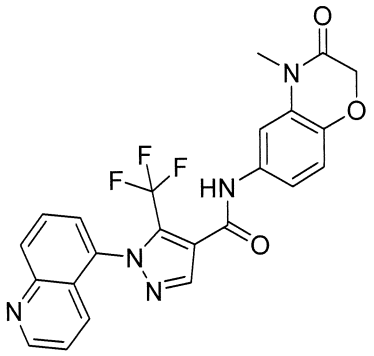
N-(3-(metylsulfonyl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 213



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,24 (s, 3 H), 7,69 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,15 - 8,23 (m, 2 H), 8,32 - 8,38 (m, 3 H), 8,48 (s, 1 H), 8,53 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,66 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,38 (d, J=4,41 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,2

Ví dụ 214

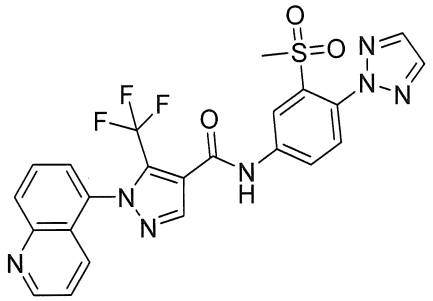
N-(4-metyl-3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 214



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,66 (1 H, s), 9,06 - 9,18 (1 H, m), 8,51 (1 H, s), 8,38 (1 H, d, J=8,38 Hz), 8,00 - 8,07 (1 H, m), 7,91 - 7,99 (1 H, m), 7,73 - 7,81 (2 H, m), 7,60 (1 H, d, J=2,21 Hz), 7,37 (1 H, dd, J=8,60, 2,21 Hz), 7,00 (1 H, d, J=8,60 Hz), 4,63 (2 H, s) 3,26 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 468,0

Ví dụ 215

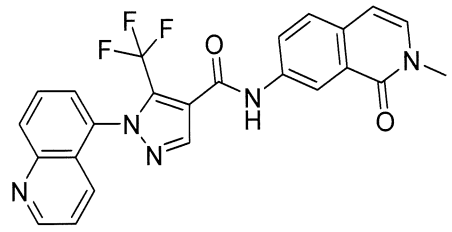
N-(3-(metylsulfonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 215



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,53 (s, 3 H), 7,77 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 8,10 (dd, J=8,60, 5,07 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,27 - 8,34 (m, 2 H), 8,44 - 8,53 (m, 3 H), 8,64 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,33 (d, J=3,97 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,1

Ví dụ 216

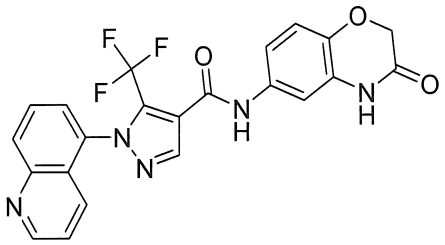
N-(2-metyl-1-oxo-1,2-hyđroisoquinolin-7-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 216



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,51 (s, 3 H), 3,99 (br s, 18 H), 6,59 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 7,90 - 8,03 (m, 2 H), 8,07 (br d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,34 (br d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,08 (br s, 1 H), 10,86 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 464,0

Ví dụ 217

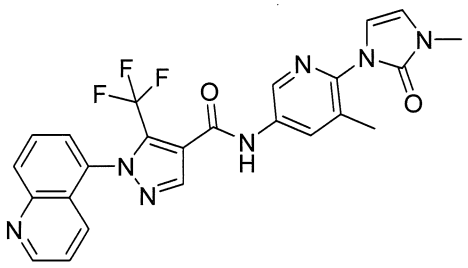
N-(3-oxo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 217



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,78 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,08 - 9,01 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 453,9

Ví dụ 218

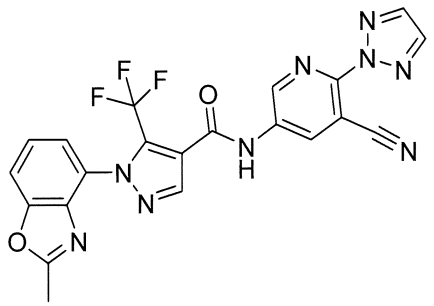
N-(5-metyl-6-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1H-imiđazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 218



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 6,69 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=8,53, 4,27 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 8,29 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,32 - 8,39 (m, 2 H), 8,72 (d, J=2s, 51 Hz, 1 H), 9,03 (dd, J=4,27, 1,51 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 494,0

Ví dụ 219

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]oxazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 219

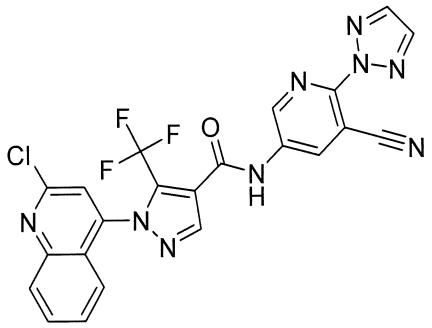


^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,12 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,89 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,9

Ví dụ 220

1-(2-cloquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-

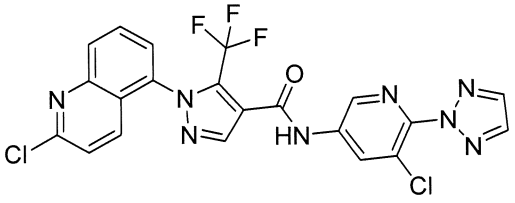
(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 220



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,54 (s, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,25 - 8,36 (m, 4 H), 8,05 - 8,13 (m, 1 H), 8,01 (t, J=7,17 Hz, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 509,9

Ví dụ 221

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-cloquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 221

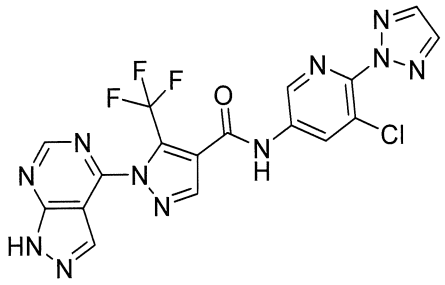


^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,73 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,23 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=2,21 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,9

Ví dụ 222

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl)-5-

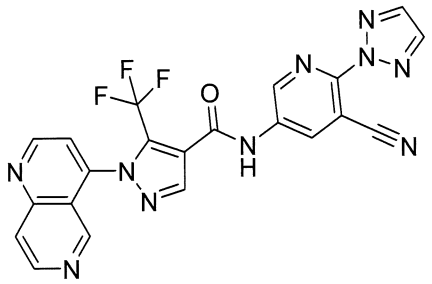
(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,98 (s, 1 H), 8,78 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,60 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 475,9

Ví dụ 223

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,6-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 223

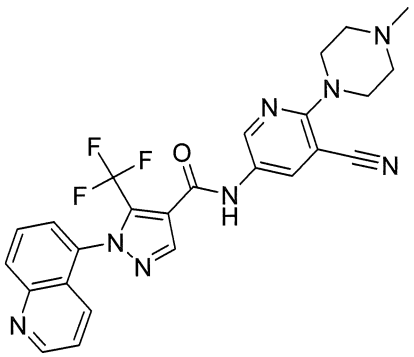


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,48 (s, 1 H), 9,39 - 9,43 (m, 1 H), 9,10 - 9,15 (m, 1 H), 8,89 - 8,95 (m, 3 H), 8,71 - 8,76 (m, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,14 - 8,20 (m, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 476,9

Ví dụ 224

N-(5-xyano-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-

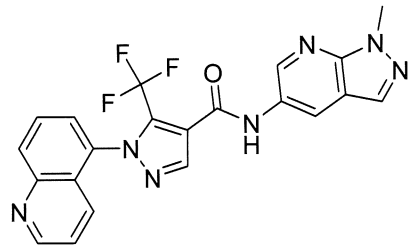
1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 224



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,08 - 11,18 (m, 1 H), 10,83 - 10,99 (m, 1 H), 9,05 (br s, 1 H), 8,73 - 8,82 (m, 1 H), 8,56 - 8,64 (m, 1 H), 8,44 - 8,55 (m, 1 H), 8,27 - 8,38 (m, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H), 4,07 - 4,21 (m, 2 H), 3,52 - 3,64 (m, 4 H), 3,16 (br d, J=9,92 Hz, 2 H), 2,75 - 2,87 (m, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 507,0

Ví dụ 225

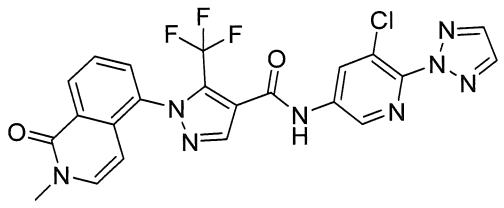
N-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 225



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,09 (s, 1H), 9,21 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,71 - 8,62 (m, 2H), 8,47 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (t, J=8,0 Hz, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,99 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=4,5, 8,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 438,0

Ví dụ 226

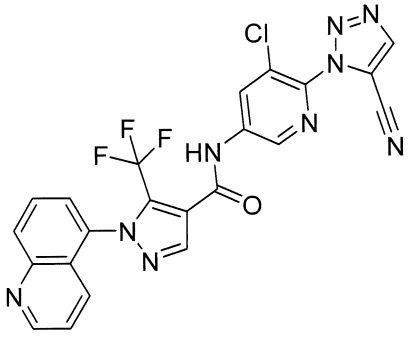
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 226



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,24 (1 H, s), 8,82 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,64 (1 H, d, J=2,20 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,45 (1 H, d, J=8,16 Hz), 8,16 (2 H, s), 7,93 (1 H, d, J=7,06 Hz), 7,66 (1 H, t, J=7,94 Hz), 7,56 (1 H, d, J=7,50 Hz), 5,71 (1 H, d, J=7,72 Hz), 3,50 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,9

Ví dụ 227

N-(5-clo-6-(5-(xyano)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 227

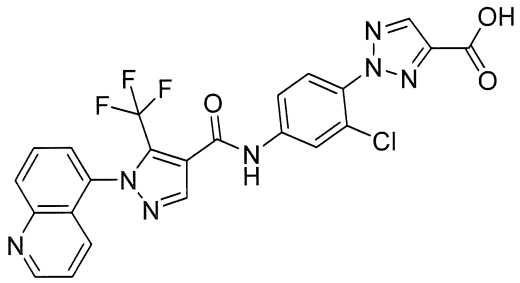


^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,97 (dd, J=8,60, 5,07 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,18 - 8,23 (m, 1 H), 8,28 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,42 - 8,47 (m, 2 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 9,23 (dd,

J=4,85, 1,32 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 509,9

Ví dụ 228

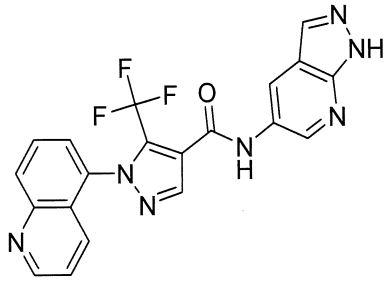
Axit 2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic, hợp chất 228



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,27 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,03 (br d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,30 (br d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,86 - 7,97 (m, 3 H), 7,74 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,8

Ví dụ 229

N-(1H-pyrazolo[3,4-b]]pyriđin-5-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 229

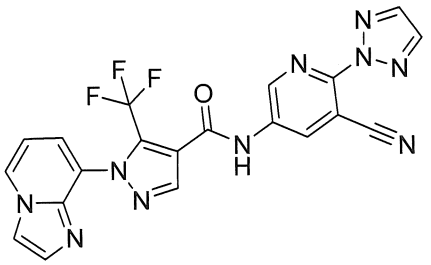


^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,99 (s, 1H), 9,13 (br d, J=2,9 Hz,

1H), 8,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,85 - 7,70 (m, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 424,0

Ví dụ 230

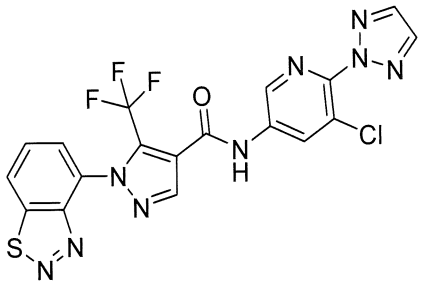
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 230



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,35 (br t, J=7,06 Hz, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 2 H), 8,32 (s, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,94 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,97 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 9,18 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 11,49 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 465,0

Ví dụ 231

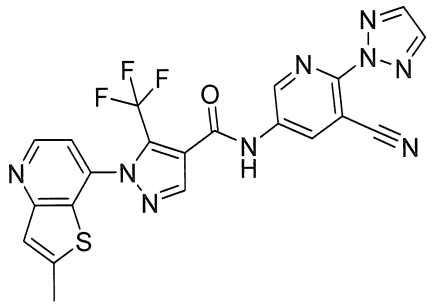
1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 231



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 - 8,64 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,11 - 7,95 (m, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,9

Ví dụ 232

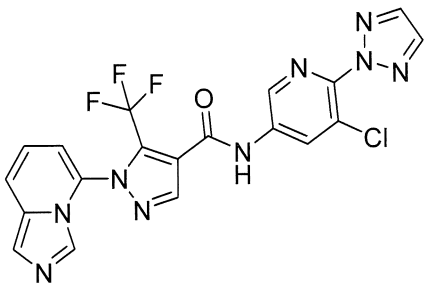
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 232



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 7,49 (s, 1 H), 7,59 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 8,84 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,11 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 11,54 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,9

Ví dụ 233

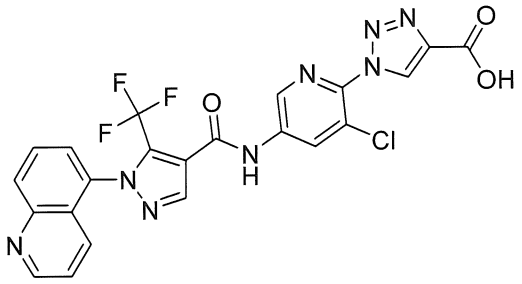
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 233



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,19 (dd, J=9,15, 6,95 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 2 H), 8,20 (s, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,73 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,60 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 473,9

Ví dụ 234

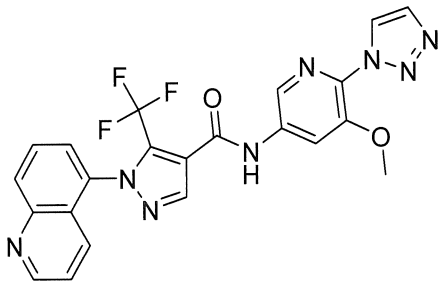
Axit 1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic, hợp chất 234



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,09 (dd, J=8,53, 5,02 Hz, 1 H), 8,15 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,29 (t, J=8,16 Hz, 1 H), 8,44 - 8,53 (m, 3 H), 8,78 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,32 (br d, J=5,02 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,8

Ví dụ 235

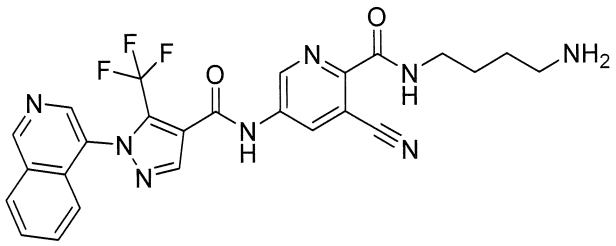
N-(5-metoxy-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 235



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,22 (s, 1 H), 9,02 - 9,11 (m, 1 H), 8,60 - 8,66 (m, 1 H), 8,53 - 8,57 (m, 1 H), 8,48 - 8,52 (m, 1 H), 8,32 - 8,37 (m, 1 H), 8,25 - 8,29 (m, 1 H), 7,90 - 8,02 (m, 3 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 3,85 - 3,92 (m, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,9

Ví dụ 236

N-(4-aminobutyl)-3-xyano-5-(1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinamit, hợp chất 236

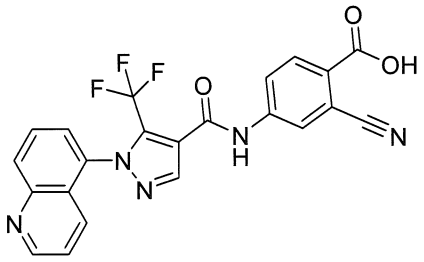


^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,65 - 1,87 (m, 3 H), 1,69 - 1,82 (m, 1 H), 3,00 (br s, 2 H), 3,42 - 3,57 (m, 1 H), 3,48 (br s, 1 H), 7,57 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,06 (t, J=7,39 Hz, 1 H), 8,13 - 8,21 (m, 1 H), 8,47 - 8,53 (m, 1 H), 8,57 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,20 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,85 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 523,0

Ví dụ 237

Axit 2-xyano-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)benzoic,

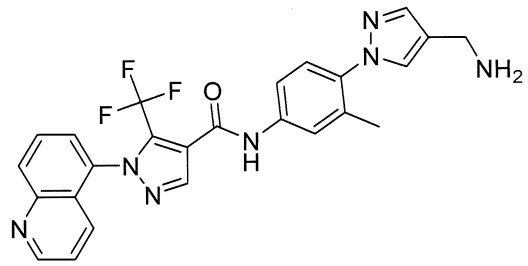
hợp chất 237



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,86 - 7,90 (m, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 8,06 - 8,11 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,30 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,03 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 11,08 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 451,9

Ví dụ 238

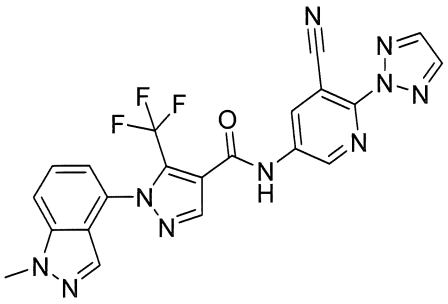
N-(4-(4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metylphenyl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 238



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 3,99 (br d, J=5,51 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,76 (br d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,78 - 7,87 (m, 4 H), 7,98 - 8,02 (m, 1 H), 8,04 - 8,09 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,36 (br s, 2 H), 8,43 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,16 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 10,89 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 492,0

Ví dụ 239

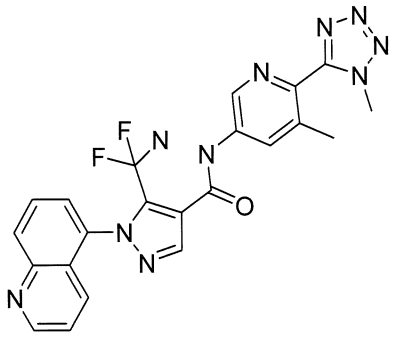
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 239



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,14 (s, 3 H), 7,33 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,58 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,93 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,36 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,0

Ví dụ 240

5-flocacbonyl-N-(5-metyl-6-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 240

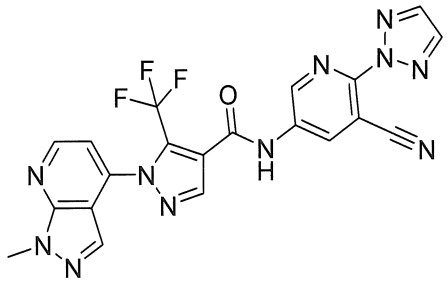


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,37 (1 H, s), 9,00 - 9,08 (2 H, m), 8,68 (1 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J=8,38 Hz), 7,92 - 8,00 (1 H, m), 7,85 - 7,92

(1 H, m), 7,60 - 7,70 (2 H, m), 4,19 (3 H, s), 2,52 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0

Ví dụ 241

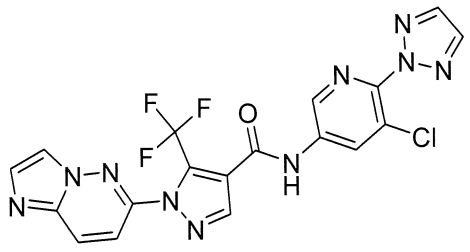
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 241



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,17 (s, 3 H), 7,49 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,83 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,10 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,44 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,9

Ví dụ 242

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđazin-6-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 242

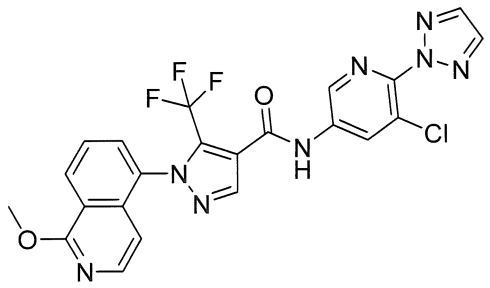


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,85 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,54 - 8,60 (m, 2 H), 8,63 - 8,72 (m, 2 H), 8,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H),

11,55 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 474,9

Ví dụ 243

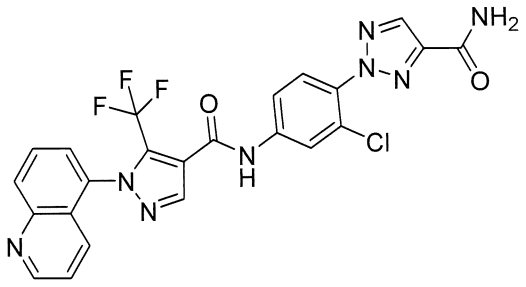
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 243



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,10 (s, 3 H), 6,56 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H), 8,06 (d, J=6,39 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=5,95 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,45 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,66 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,9

Ví dụ 244

2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, hợp chất 244

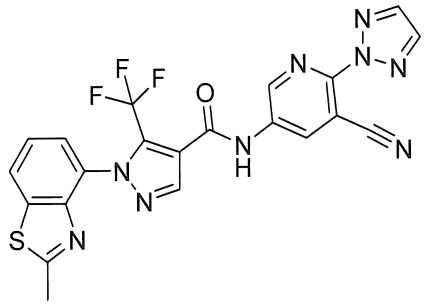


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,14 (s, 1 H), 9,00 - 9,08 (m, 1 H),

8,95 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,31 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 2 H), 7,74 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 526,9

Ví dụ 245

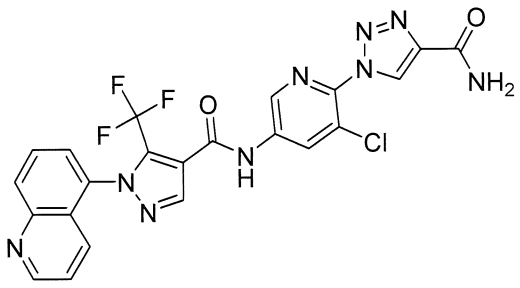
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]tiazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 245



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,35 (s, 1H), 9,10 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,70 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 1H), 2,77 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 496,0

Ví dụ 246

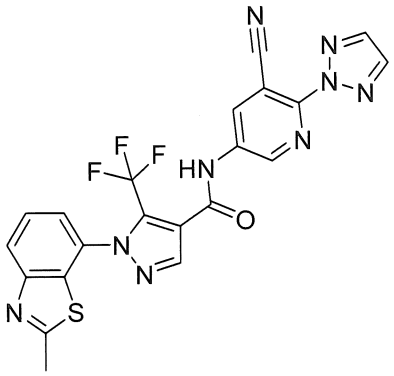
1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, hợp chất 246



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,65 (dd, J=8,49, 4,30 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,34 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,77 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,84 - 8,87 (m, 1 H), 9,01 (dd, J=4,19, 1,54 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,9

Ví dụ 247

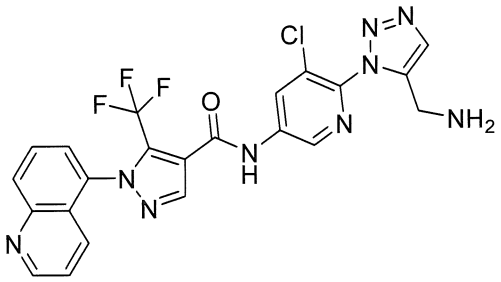
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]tiazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 247



NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,81 (s, 3 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 8,14 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,06 (br s, 1 H), 11,37 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,9

Ví dụ 248

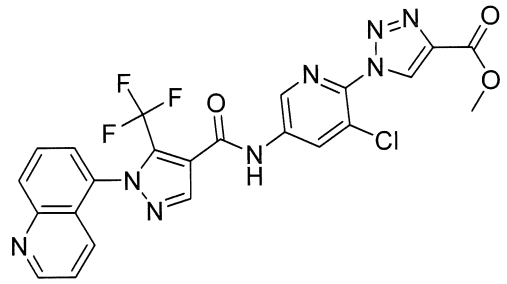
N-(6-(5-aminometyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 248



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 4,05 (s, 2 H), 4,60 (br s, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,94 - 8,01 (m, 1 H), 8,31 - 8,35 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,73 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=4,41 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 513,9

Ví dụ 249

metyl 1-(3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, hợp chất 249

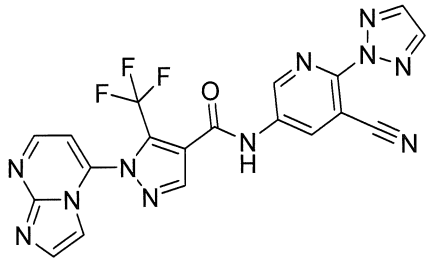


^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 4,03 (s, 3 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 2 H), 7,87 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,38 (d, J=9,26 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,05 (d, J=3,97 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 542,9

Ví dụ 250

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrimiđin-5-yl)-5-

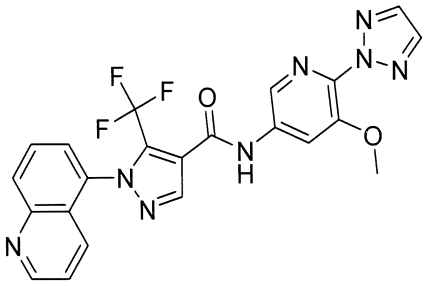
(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 250



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,28 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 9,02 - 9,21 (m, 1 H), 8,89 - 8,93 (m, 1 H), 8,65 - 8,71 (m, 1 H), 8,32 - 8,39 (m, 1 H), 8,11 - 8,25 (m, 3 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 465,9

Ví dụ 251

N-(5-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 251

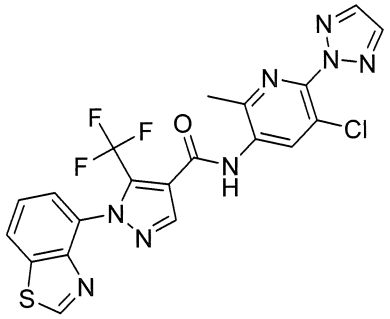


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,25 (s, 1 H), 9,05 - 9,12 (m, 1 H), 8,63 - 8,68 (m, 1 H), 8,50 - 8,57 (m, 1 H), 8,31 - 8,38 (m, 1 H), 8,21 - 8,30 (m, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 3,80 - 3,87 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 481,0

Ví dụ 252

1-(benzo[d]tiazol-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-

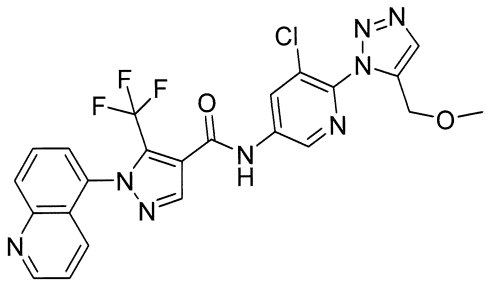
(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 252



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,64 (1 H, s), 9,49 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,48 (1 H, dd, J=8,28, 1,00 Hz), 8,45 (1 H, s), 8,20 (2 H, s), 7,79 - 7,83 (1 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 2,57 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 504,9

Ví dụ 253

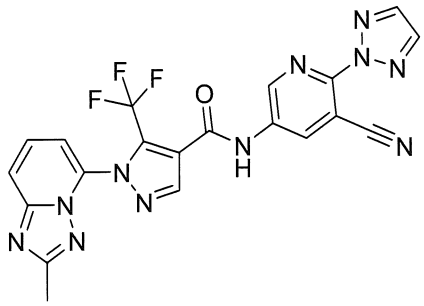
N-(5-clo-6-(5-(metoxymetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 253



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,44 (s, 3 H), 4,66 (s, 2 H), 7,64 (dd, J=8,60, 4,19 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=8,60, 7,28 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H), 8,74 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,00 (dd, J=4,30, 1,65 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 529,0

Ví dụ 254

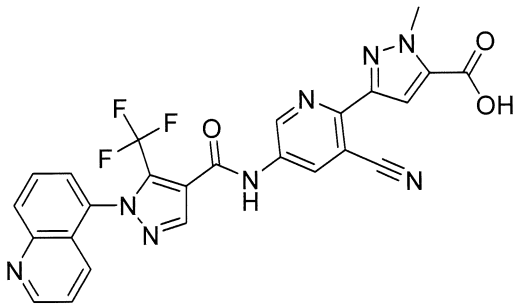
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 254



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,39 (s, 1H), 9,08 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,04 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=7,4, 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 131H), 2,44 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0

Ví dụ 255

Axit 3-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylic, hợp chất 255

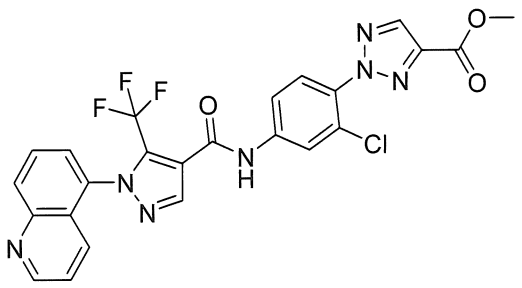


^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,08 (1 H, d, J=2,20 Hz), 9,00 (1 H, br d, J=3,75 Hz), 8,71 (1 H, d, J=1,98 Hz), 8,38 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J=8,38 Hz), 7,96 (1 H, t, J=8,05 Hz), 7,83 (1 H, d, J=7,72 Hz), 7,71 - 7,78 (1 H, m), 7,64 (1 H, dd,

J=8,38, 4,19 Hz), 7,51 (1 H, s) 4,27 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 533,0

Ví dụ 256

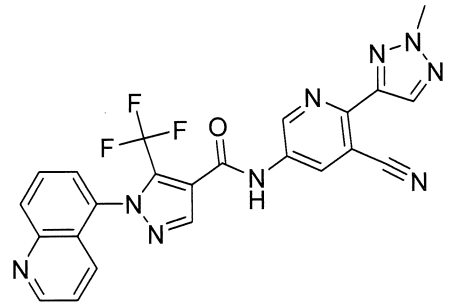
metyl 2-(2-clo-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)phenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat, hợp chất 256



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,11 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,04 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,31 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,93 - 7,98 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 2 H), 7,76 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 541,9

Ví dụ 257

N-(5-xyano-6-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 257

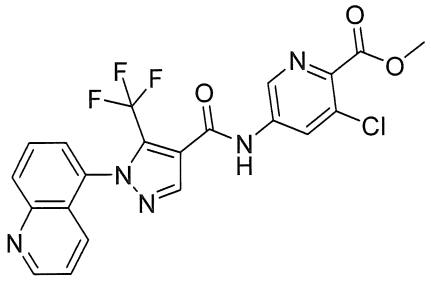


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,29 - 11,48 (1 H, m), 9,20 (1 H, d,

J=2,51 Hz), 9,01 - 9,09 (1 H, m), 8,78 (1 H, d, J=2,26 Hz), 8,65 (1 H, s), 8,27 - 8,37 (2 H, m), 7,96 - 8,03 (1 H, m), 7,89 - 7,95 (1 H, m), 7,66 - 7,73 (1 H, m), 7,59 - 7,65 (1 H, m), 4,29 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 489,9

Ví dụ 258

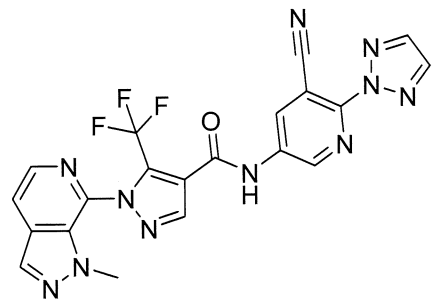
metyl 3-clo-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinat, hợp chất 258



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 7,57 - 7,60 (m, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 2 H), 8,31 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,85 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,04 (dd, J=4,19, 1,76 Hz, 1 H), 11,19 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 475,9

Ví dụ 259

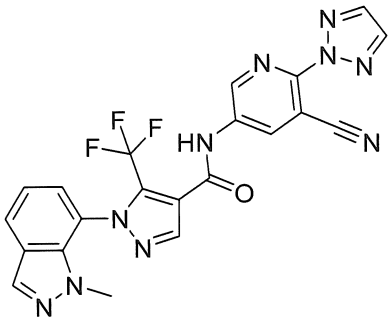
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 259



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,68 (s, 3 H), 8,11 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,24 - 8,32 (m, 3 H) 8,46 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 11,39 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,9

Ví dụ 260

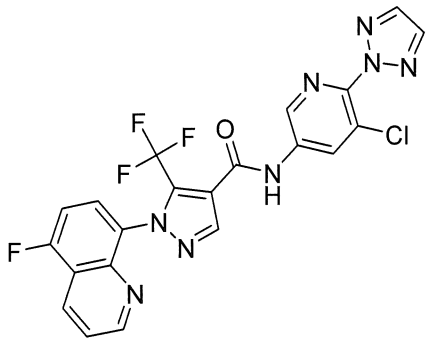
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 260



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,41 (br s, 1H), 9,08 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 - 8,20 (m, 3H), 8,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,0

Ví dụ 261

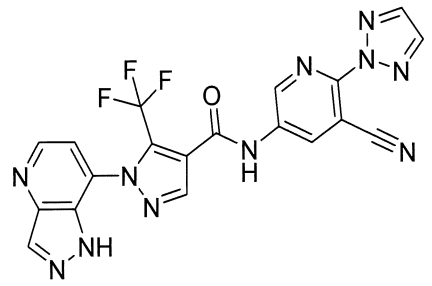
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(5-floquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 261



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,92 (dd, J=4,30, 1,65 Hz, 1 H), 8,80 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J=8,60, 1,54 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H) 8,02 (s, 2 H), 7,98 (dd, J=8,38, 5,29 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 502,9

Ví dụ 262

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 262

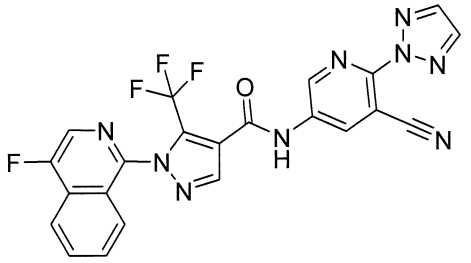


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,40 (1 H, s), 9,12 (1 H, d, J=2,65 Hz), 8,88 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,69 - 8,77 (1 H, m), 8,66 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 8,30 (2 H, s), 7,62 (1 H, d, J=4,63 Hz). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,0

Ví dụ 263

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-floisoquinolin-1-yl)-5-

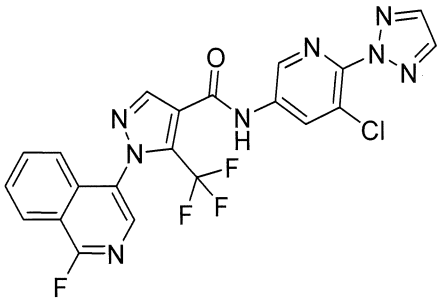
(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 263



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,68 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,93 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 8,09 (t, J=7,39 Hz, 1 H), 8,26 - 8,34 (m, 3 H), 8.64 (s, 2 H), 8,88 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,43 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 493,9

Ví dụ 264

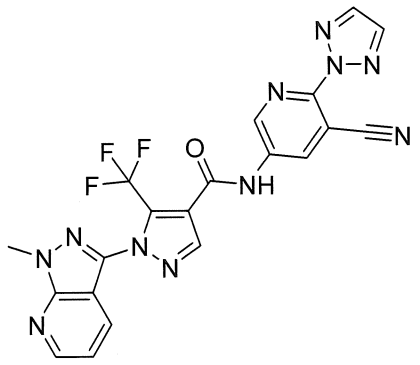
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 264



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,33 (br s, 1 H), 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,60 - 8,70 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,04 (td, J=7,72, 1,10 Hz, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H), 7,30 (d, J=8,38 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 568,9

Ví dụ 265

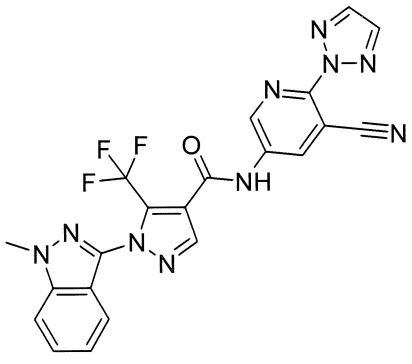
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 265



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,16 (s, 3 H), 7,43 (dd, J=8,16, 4,41 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=8,16, 1,32 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,75 (dd, J=4,30, 1,21 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0

Ví dụ 266

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-inđazol-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 266

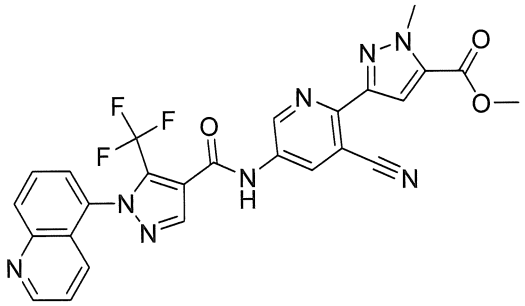


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,14 (s, 3 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,54 - 7,59 (m, 1 H), 7,63 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,55

(s, 1 H), 8,85 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 11,41 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,0

Ví dụ 267

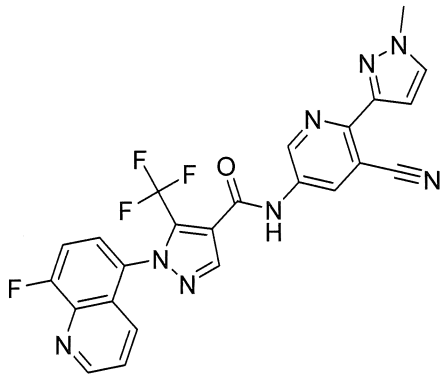
metyl 3-(3-xyano-5-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)pyriđin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-cacboxylat, hợp chất 267



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,30 (1 H, dd, J=5,18, 1,43 Hz), 9,10 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,72 (1 H, d, J=2,65 Hz), 8,48 (1 H, d, J=8,82 Hz), 8,45 (1 H, s), 8,43 (1 H, d, J=8,60 Hz), 8,27 (1 H, t, J=8,05 Hz), 8,13 (1 H, d, J=7,06 Hz), 8,06 (1 H, dd, J=8,60, 5,07 Hz), 7,53 (1 H, s), 4,28 (3 H, s), 3,94 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 546,9

Ví dụ 268

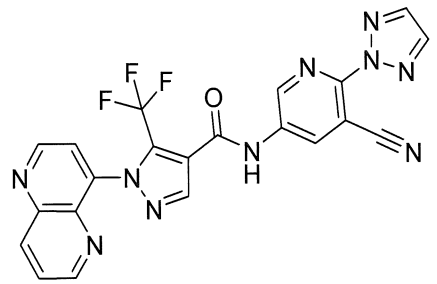
N-(5-xyano-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 268



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,37 (br s, 1H), 9,13 (br d, J=13,6 Hz, 2H), 8,67 (br d, J=18,3 Hz, 2H), 8,08 - 7,55 (m, 5H), 6,86 (br s, 1H), 3,96 (br s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 507,0

Ví dụ 269

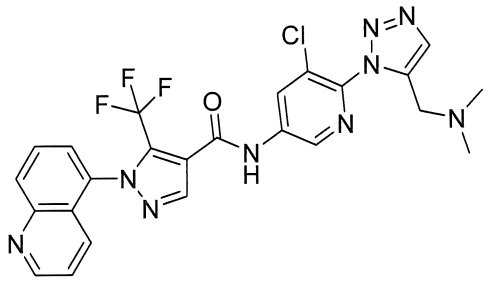
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,5-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 269



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,81 (dd, J=8,71, 4,08 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,29 (s, 2 H), 8,59 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,98 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,87 Hz, 1 H), 9,23 (d, J=4,19 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 476,9

Ví dụ 270

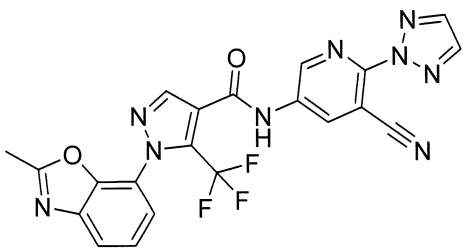
N-(5-clo-6-(5-((đimetylamino)metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 270



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,97 (s, 6 H) 4,61 (s, 2 H), 8,08 (dd, J=8,71, 5,18 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,27 (t, J=8,05 Hz, 1 H), 8,45 - 8,53 (m, 3 H), 8,4 (s, 1 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,28 - 9,32 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 541,9

Ví dụ 271

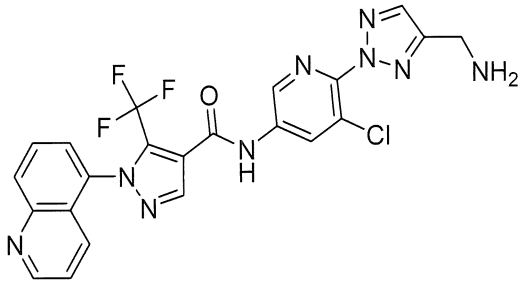
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylbenzo[d]oxazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 271



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,64 (s, 3 H), 7,52 - 7,59 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,95 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,88 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,41 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,9

Ví dụ 272

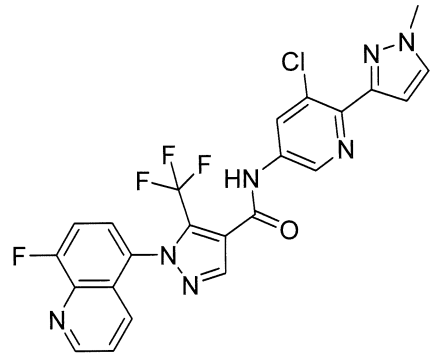
N-(6-(4-(aminometyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 272



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,09 (s, 2 H), 7,58 - 7,61 (m, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,88 - 7,98 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,30 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,70 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,01 - 9,06 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,0

Ví dụ 273

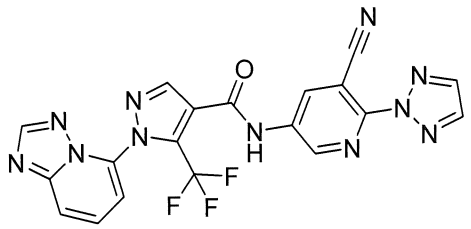
N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 273



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,92 (s, 3 H), 6,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,73 - 7,86 (m, 3 H), 7,96 (dd, J=8,38, 4,41 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,92 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,09 (dd, J=4,19, 1,54 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 516,2

Ví dụ 274

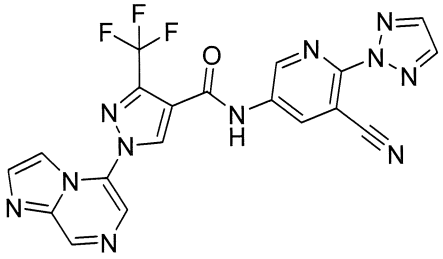
1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyriđin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 274



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,85 (d, J=6,62 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J=8,93, 7,39 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=8,93, 0,99 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,07 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,38 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 465,9

Ví dụ 275

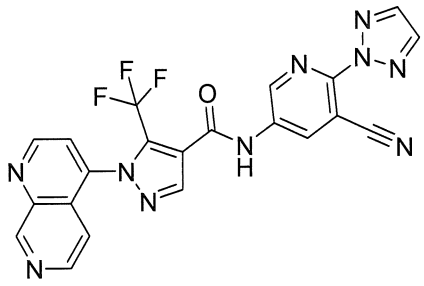
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyrazin-5-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 275



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 9,07 (br s, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,15 (br s, 3 H), 7,90 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,0

Ví dụ 276

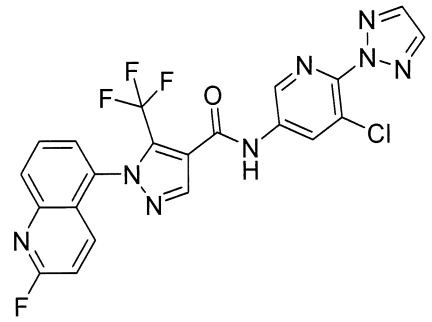
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1,7-naphtyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 276



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,38 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 8,78 (br d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,14 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,36 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 11,48 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 476,9

Ví dụ 277

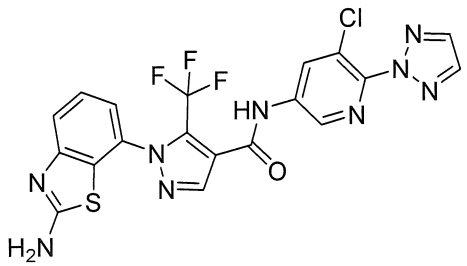
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 277



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,18 (dd, J=9,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,73 (t, J=8,28 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=8,03 Hz, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,54 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=2,26 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 502,9

Ví dụ 278

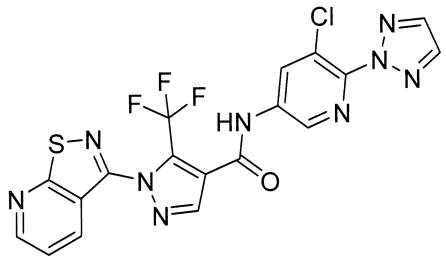
1-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 278



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,18 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,42 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,50 Hz, 1 H),7,68 (s, 2 H), 8,16 (s, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,63 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=2,20 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,9

Ví dụ 279

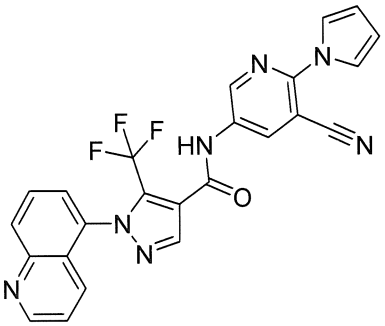
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isotiazolo[5,4-b]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 279



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,79 (dd, J=8,16, 4,39 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,61 - 8.,4 (m, 3 H), 8,87 (s, 1 H), 9,05 (br d, J=3,26 Hz, 1 H), 11,52 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,8

Ví dụ 280

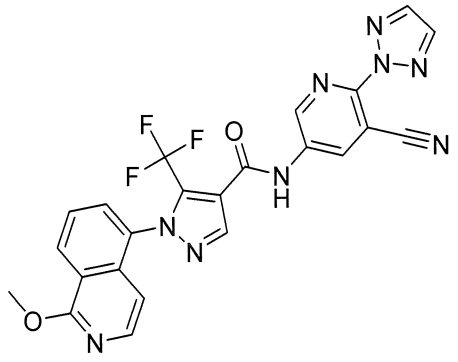
N-(5-xyano-6-(1H-pyrol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 280



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,37 (1 H, s), 9,08 (1 H, br s), 9,03 (1 H, br s), 8,78 (1 H, br s), 8,64 (1 H, s), 8,34 (1 H, br d, J=7,94 Hz), 7,96 - 8,02 (1 H, m), 7,90 - 7,96 (1 H, m), 7,69 (2 H, br s), 7,55 (2 H, br s), 6,37 (2 H, br s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 474,0

Ví dụ 281

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 281

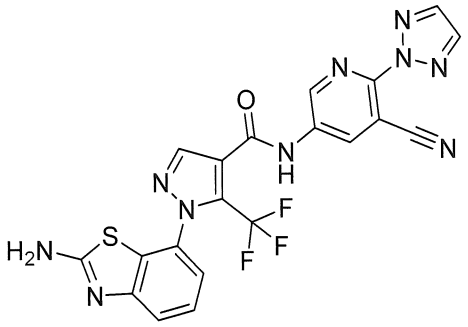


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,12 (s, 3 H), 6,58 (d, J=6,17 Hz, 1 H),

7,83 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 8,06 - 8,14 (m, 2 H), 8,32 (s, 2 H), 8,47 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,89 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 11,34 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,9

Ví dụ 282

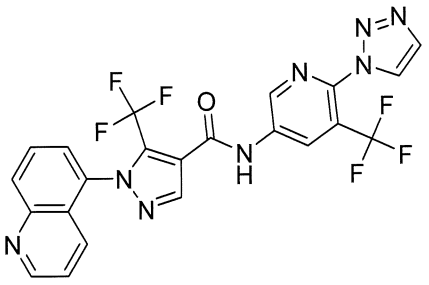
1-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 282



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,25 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,45 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,49 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 497,2

Ví dụ 283

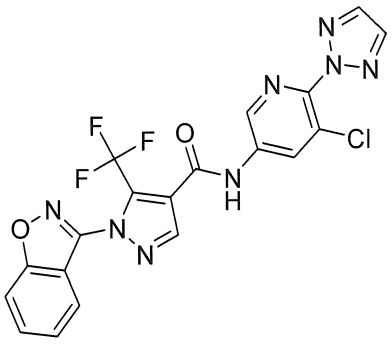
N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 283



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,69 - 7,75 (m, 2 H), 7,95 - 8,04 (m, 3 H), 8,36 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=3,31 Hz, 2 H), 8,95 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,10 (dd, J=3,53, 1,98 Hz, 1 H), 9,25 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,59 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,9

Ví dụ 284

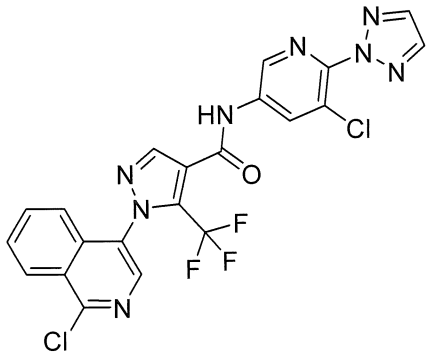
1-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 284



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,49 (1 H, s), 8,83 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,74 (1 H, s), 8,66 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,20 (2 H, s), 7,98 - 8,05 (2 H, m), 7,89 (1 H, t, J=7,91 Hz), 7,63 (1 H, t, J=7,53 Hz). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 474,9

Ví dụ 285

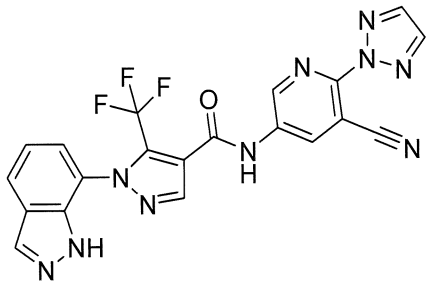
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 285



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,34 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,96 - 8,07 (m, 2 H), 8,18 (s, 2 H), 8,47 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,70 - 8,75 (m, 2 H), 8,77 (s, 1 H), 8,94 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,8

Ví dụ 286

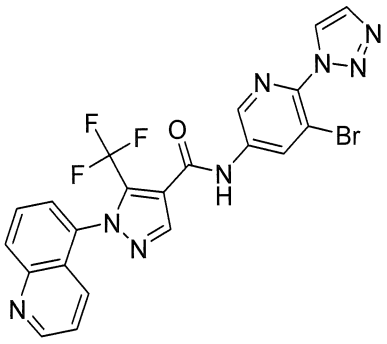
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1H-inđazol-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 286



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,30 (1 H, s), 9,11 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,88 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,55 (1 H, s), 8,23 - 8,35 (3 H, m), 8,02 (1 H, d, J=8,16 Hz), 7,50 (1 H, d, J=7,28 Hz), 7,27 (1 H, t, J=7,72 Hz). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 464,9

Ví dụ 287

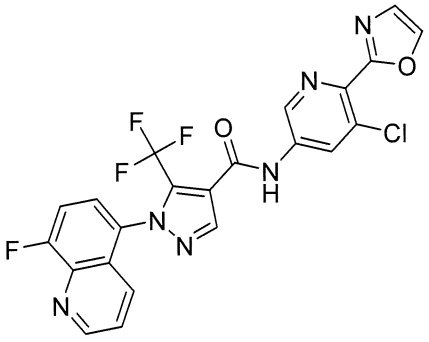
N-(5-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 287



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,49 (s, 1 H), 9,07 (br s, 1 H), 8,93 - 9,00 (m, 1 H), 8,81 - 8,89 (m, 1 H), 8,65 - 8,73 (m, 1 H), 8,55 - 8,63 (m, 1 H), 8,30 - 8,37 (m, 1 H), 7,97 (br d, J=0,88 Hz, 3 H), 7,63 - 7,75 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,8

Ví dụ 288

N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 288

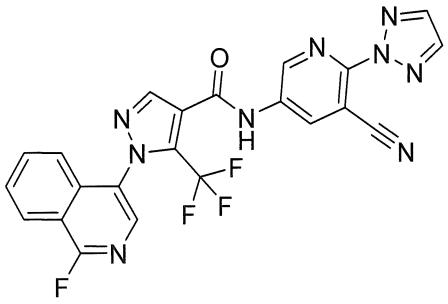


^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,36 (s, 1H), 9,10 (dd, J=1,4, 4,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=4,2, 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8,3, 10,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=4,2, 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J=0,7 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*):

$[M+1]^+$ 502,9

Ví dụ 289

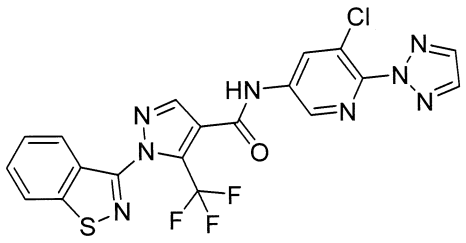
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 289



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,35 (br s, 1 H), 9,07 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,86 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,34 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,00 - 8,07 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H), 7,29 (d, J=8,16 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 493,9

Ví dụ 290

D. 1-(benzo[d]isotiazol-3-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 290

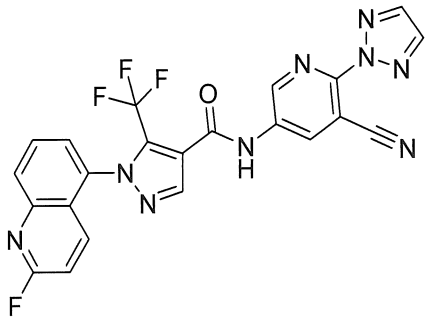


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,76 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,39 (d, J=8,38 Hz, 1 H),

8,60 - 8,66 (m, 2 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,42 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,0

Ví dụ 291

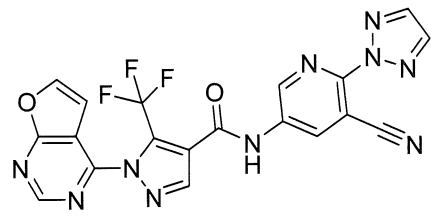
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 291



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,94 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,14 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,81 (t, J=8,05 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=8,27 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J=9,15, 2,54 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 494,0

Ví dụ 292

N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(furo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 292

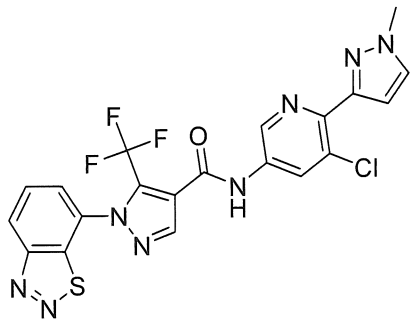


^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm = 11,51 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,78 (d,

J=2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,9

Ví dụ 293

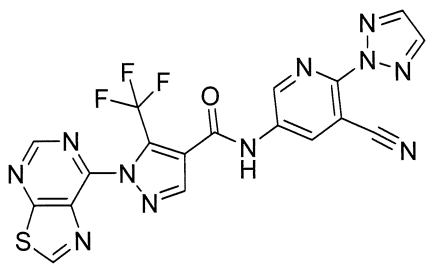
1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 293



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,18 (s, 1H), 8,98 (dd, J=0,9, 8,2 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,79 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,1

Ví dụ 294

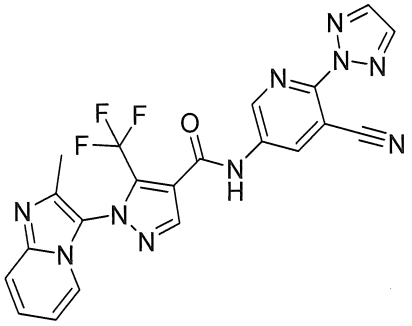
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(tiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 294



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,42 (br s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,05 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 483,9

Ví dụ 295

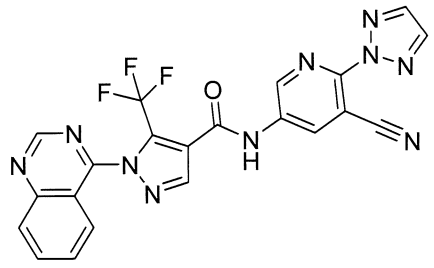
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metylimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 295



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,51 (s, 1H), 9,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,12 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 7,79 (br d, J=9,3 Hz, 1H), 7,65 (br t, J=7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 1H), 2,28 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 478,9

Ví dụ 296

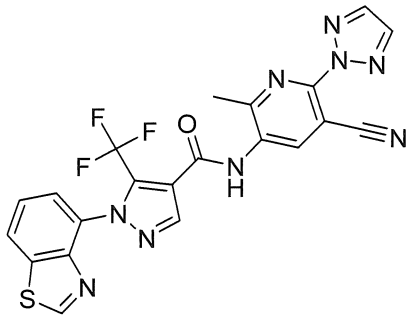
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinazolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 296



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,20 - 11,63 (m, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,05 - 9,10 (m, 1 H), 8,83 - 8,88 (m, 1 H), 8,66 - 8,71 (m, 1 H), 8,17 - 8,33 (m, 4 H), 8,01 - 8,08 (m, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 476,9

Ví dụ 297

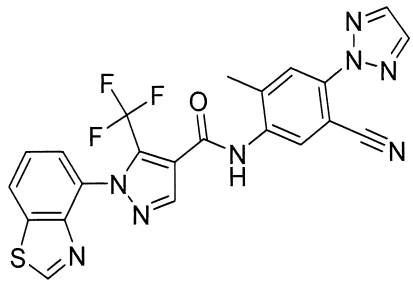
1-(benzo[d]tiazol-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 297



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,64 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,44 (1 H, dd, J=7,94, 1,10 Hz), 8,28 (2 H, s), 7,75 - 7,82 (1 H, m), 7,64 - 7,73 (1 H, m), 2,62 - 2,66 (3 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 496,1

Ví dụ 298

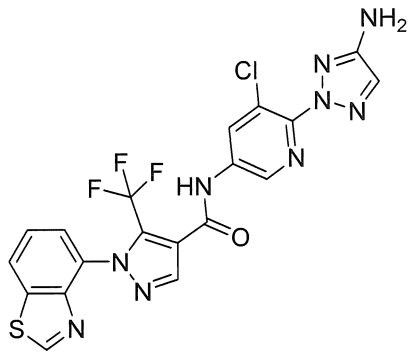
1-(benzo[d]tiazol-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 298



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 9,08 (1 H, s), 8,66 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,18 (1 H, dd, J=7,50, 1,76 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,92 (2 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,58 - 7,69 (2 H, m), 2,47 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,1

Ví dụ 299

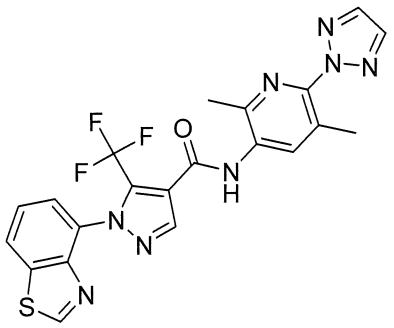
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-clopyriđin-3-yl)-1-(benzo[d]tiazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 299



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,15 (1 H, s) 9,45 (1 H, s), 8,78 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,57 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,52 (1 H, s), 8,44 (1 H, dd, J=8,16, 1,10 Hz), 7,76 - 7,81 (1 H, m), 7,64 - 7,72 (1 H, m), 7,31 (1 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 506,1

Ví dụ 300

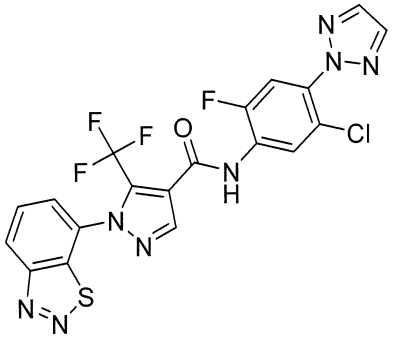
1-(benzo[d]tiazol-4-yl)-N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 300



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 9,08 (1 H, s), 8,60 (1 H, br s), 8,23 (1 H, br s), 8,18 (1 H, dd, J=7,50, 1,54 Hz), 7,88 (2 H, s), 7,73 (1 H, br s), 7,59 - 7,68 (2 H, m), 2,62 (3 H, br s), 2,43 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 485,0

Ví dụ 301

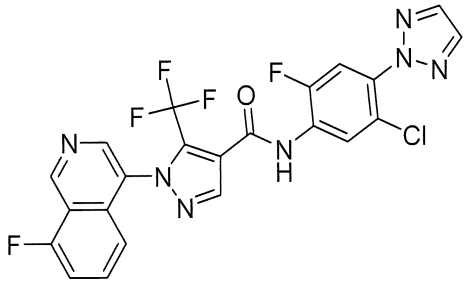
1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 301



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,98 (s, 1H), 8,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,88 (d, J=10,4 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 508,8

Ví dụ 302

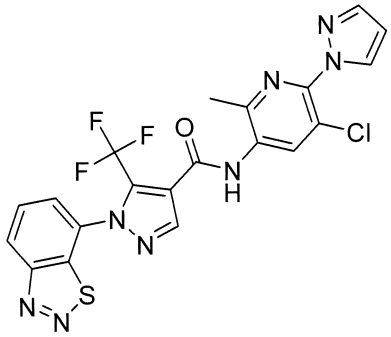
N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 302



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,24 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 7,93 (td, J=8,16, 5,51 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=10,36 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=10,36, 7,72 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=8,60 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 519,9

Ví dụ 303

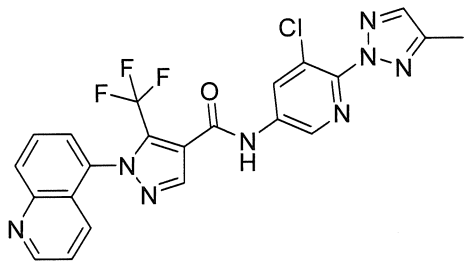
1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 303



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,65 (s, 1H), 8,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,53 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 504,9

Ví dụ 304

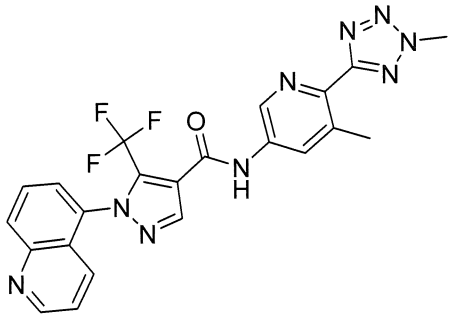
N-(5-clo-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 304



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,45 (s, 1 H), 9,06 (t, J=2,54 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,60 - 8,75 (m, 2 H), 8,33 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,88 - 8,03 (m, 3 H), 7,68 (d, J=2,65 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 499,0

Ví dụ 305

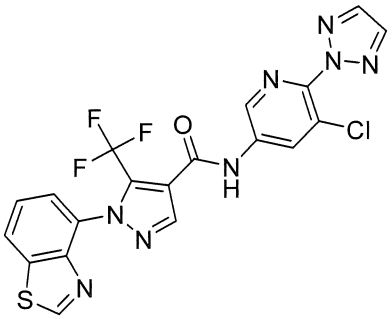
N-(5-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 305



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,16 (1 H, s), 9,03 - 9,10 (1 H, m), 8,92 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J=8,38 Hz), 8,29 (1 H, d, J=1,76 Hz), 7,95 - 8,03 (1 H, m), 7,88 - 7,94 (1 H, m), 7,64 - 7,72 (2 H, m), 4,44 (3 H, s), 2,55 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0

Ví dụ 306

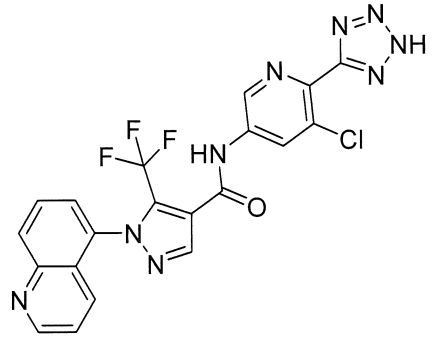
1-(benzo[d]tiazol-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 306



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,26 (1 H, s), 9,48 (1 H, s), 8,88 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,68 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,54 (1 H, s), 8,47 (1 H, dd, J=8,05, 0,99 Hz), 8,19 (2 H, s), 7,82 (1 H, dd, J=7,61, 0,99 Hz), 7,68 - 7,75 (1 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 490,9

Ví dụ 307

N-(5-clo-6-(2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 307

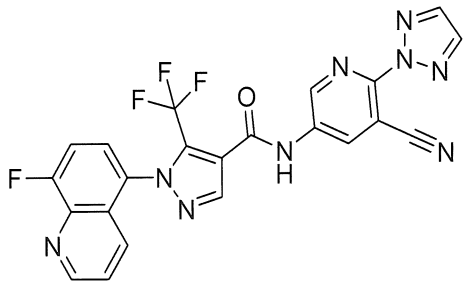


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,35 (1 H, s), 9,05 (2 H, br s), 8,61 (2 H, s), 8,32 (1 H, br d, J=8,16 Hz), 7,87 - 8,02 (2 H, m), 7,60 - 7,73 (2 H, m). LC-MS: (ES,

m/z): $[M+1]^+$ 485,9

Ví dụ 308

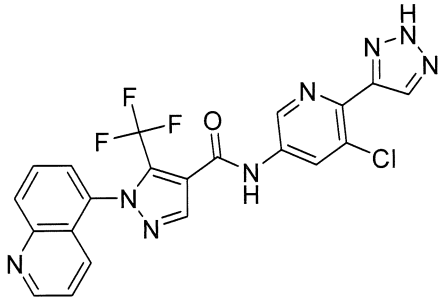
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-floquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 308



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,36 (s, 1H), 9,13 - 9,05 (m, 2H), 8,87 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,97 (dd, J=4,3, 8,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8,4, 10,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=4,2, 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,6 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 493,9

Ví dụ 309

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 309

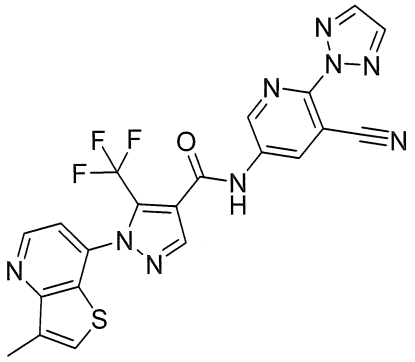


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,46 (s, 1 H), 9,09 - 9,16 (m, 1 H),

9,02 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,57 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,33 - 8,43 (m, 2 H), 7,93 - 8,06 (m, 2 H), 7,72 - 7,84 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 484,9

Ví dụ 310

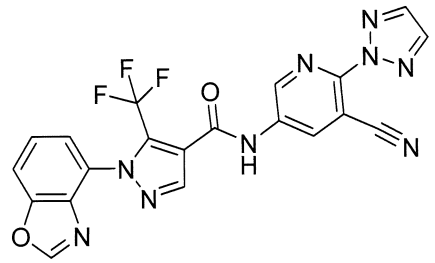
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(3-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 310



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,46 - 3,47 (m, 3 H), 7,70 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=0,88 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,88 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 9,10 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,54 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,9

Ví dụ 311

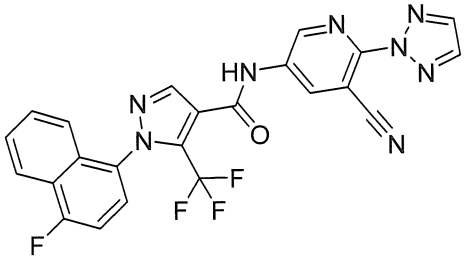
1-(benzo[d]oxazol-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 311



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,84 - 11,15 (m, 1H), 11,50 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,10 (br d, J=3,8 Hz, 1H), 7,69 (br s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 465,9

Ví dụ 312

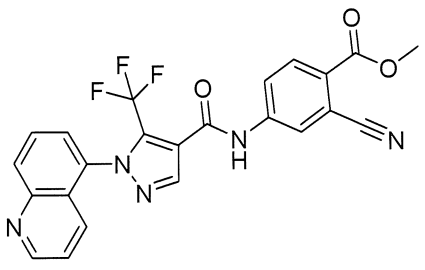
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 312



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,59 (1 H, s), 9,20 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,95 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,70 (1 H, s), 8,33 (2 H, s), 8,24 (1 H, br d, J=8,28 Hz), 7,88 (1 H, dd, J=8,16, 4,64 Hz), 7,72 - 7,83 (2 H, m), 7,58 (1 H, br t, J=9,16 Hz), 7,17 (1 H, br d, J=8,03 Hz). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 492,9

Ví dụ 313

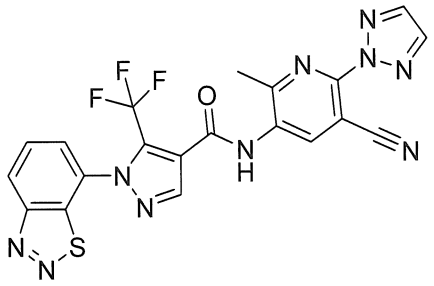
metyl 2-xyano-4-(1-(quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)benzoat, hợp chất 313



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,91 (s, 3 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 7,90 - 8,02 (m, 2 H), 8,15 - 8,21 (m, 2 H), 8,32 - 8,39 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 9,07 (dd, J=3,97, 1,76 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 451,9

Ví dụ 314

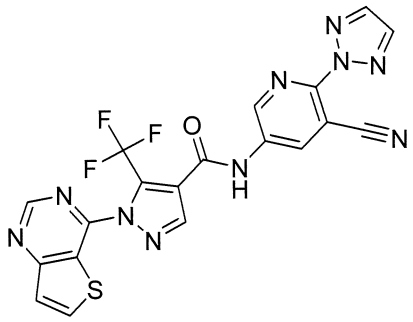
1-(benzo[d][1,2,3]tiađiazol-7-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 314



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,78 (s, 1H), 8,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 496,9

Ví dụ 315

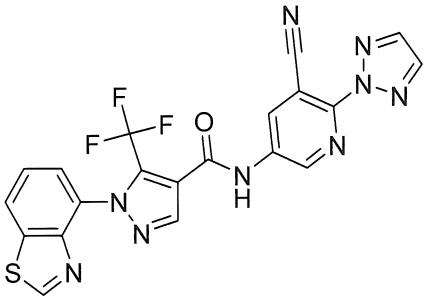
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[3,2-d]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 315



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,80 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,62 - 8,74 (m, 2 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,05 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 11,59 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 482,9

Ví dụ 316

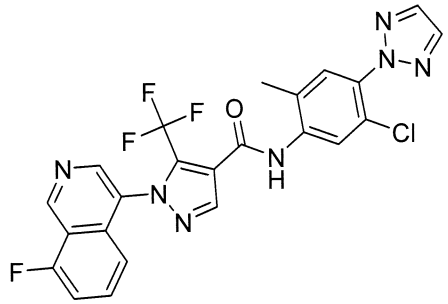
1-(benzo[d]tiazol-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 316



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,27 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,07 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,53 - 8,42 (m, 2H), 8,30 (s, 2H), 7,80 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 481,9

Ví dụ 317

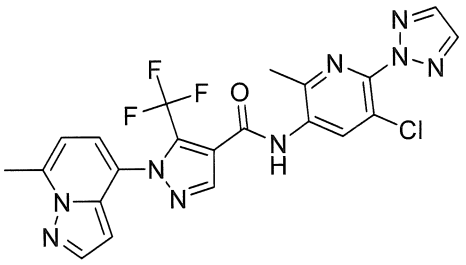
N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 317



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,44 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,15 - 8,20 (m, 2 H), 7,97 (td, J=8,21, 5,40 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 2 H), 7,17 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 516,0

Ví dụ 318

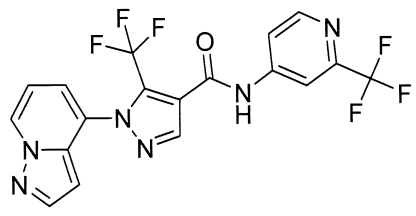
N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 318



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,17 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J=2,2 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 502,2

Ví dụ 319

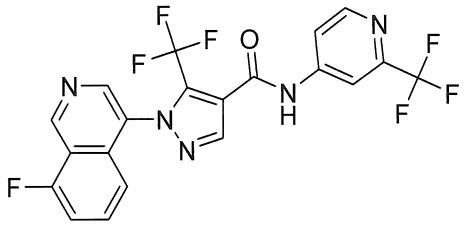
1-(pyrazolo[1,5-a]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 319



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,32 (dd, J=2,21, 0,66 Hz, 1 H), 7,07 (t, J=7,17 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J=5,51, 1,98 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,67 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 11,28 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 440,9

Ví dụ 320

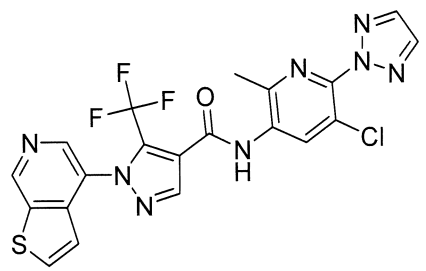
1-(8-floisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 320



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,12 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J=10,36, 7,94 Hz, 1 H), 7,94 (td, J=8,21, 5,40 Hz, 1 H), 8,01 (br s, 1 H), 8,27 (br s, 1 H), 8,64 - 8,72 (m, 2 H), 8,92 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 11,43 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 469,9

Ví dụ 321

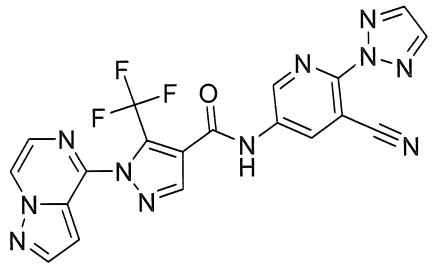
N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 321



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,61 (1 H, s), 9,52 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 8,34 (1 H, d, J=5,51 Hz), 8,16 - 8,18 (2 H, m), 7,14 - 7,21 (1 H, m), 2,55 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,1

Ví dụ 425

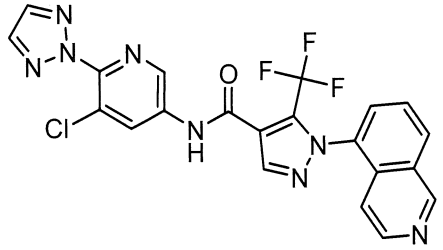
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 425



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,54 (s, 1 H), 9,02 - 9,09 (m, 2 H), 8,84 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,37 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 7,96 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J=2,32, 0,99 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 465,9

Ví dụ 449

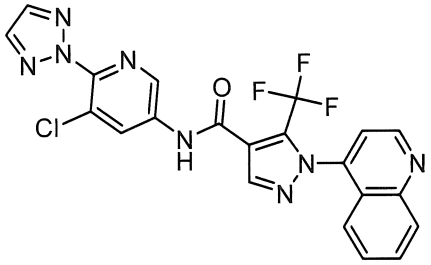
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 449



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$, 484,1 m/z tìm được, 485,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,09 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,12 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H) 8,20 (s, 2 H) 8,48 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,56 (s, 1 H) 11,28 (br s, 1 H)

Ví dụ 450

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 450

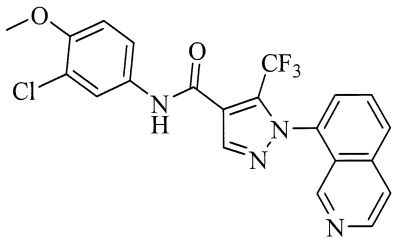


LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$, 484,1 m/z tìm được, 485,3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,77 (td, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 7,95 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,6 Hz, 1 H) 8,20 (s, 2 H) 8,26 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 9,19 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 11,24 - 11,35 (m, 1 H)

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 59 trên đây, với các bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ phản ứng, thời gian và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 93

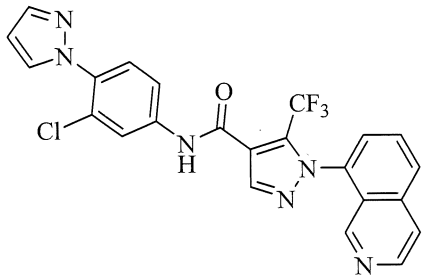
N-(3-clo-4-metoxyphenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 10



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,92 (s, 3 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 7,69 - 7,85 (m, 4 H) 8,06 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,66 (d, J=5,87 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 446,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 94

N-(3-clo-4-(*1H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 12

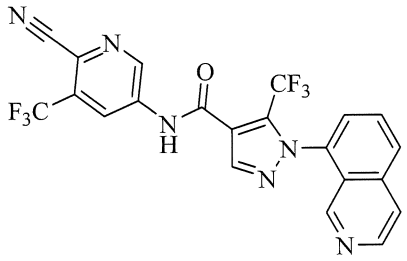


^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,10 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,74 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 2H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,83 (dd, J=2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 6,56 - 6,46 (m, 1H). LCMS (ESI):

m/z 482,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 95

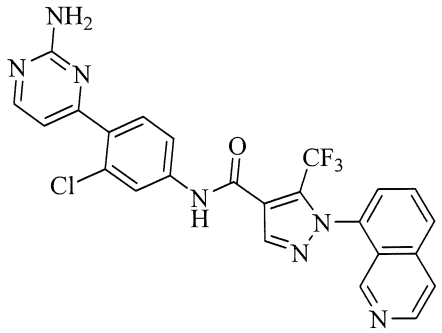
N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-cacboxamit, hợp chất 13



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,97 (br. s., 2 H) 8,07 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 8,61 (br. s., 2 H) 8,67 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,81 (br. s., 1 H) 9,26 (br. s., 1 H) 11,61 (br. s., 1 H). LCMS (ESI): m/z 477,0 $[M+H]^+$

Ví dụ 96

N-(4-(2-aminopyrimiđin-4-yl)-3-clophenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol, hợp chất 14

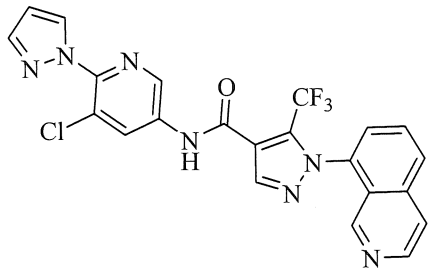


^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,27 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,74 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,33 (d,

J=6,1 Hz, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,92 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,46 (br s, 15H), 5,16 - 3,77 (m, 1H), 3,91 (br s, 1H), 5,16 - 3,77 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 509,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 97

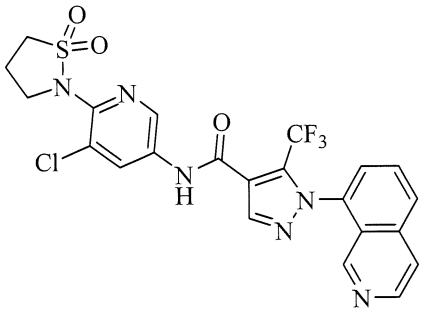
N-(5-clo-6-(*1H*-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 15



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,54 (br. s., 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,09 - 8,29 (m, 3 H) 8,40 - 8,53 (m, 2 H) 8,61 - 8,70 (m, 1 H) 8,65 (br. s., 1 H) 8,77 (br. s., 2 H) 8,91 (br. s., 1 H) 9,00 - 9,14 (m, 1 H) 9,06 (br. s., 1 H) 11,54 (br. s., 1 H). LCMS (ESI): m/z 483,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 98

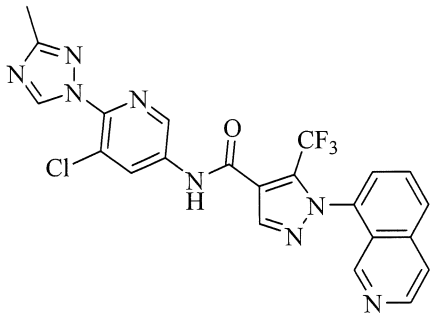
N-(5-clo-6-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 20



^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,66 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 8,36 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,67 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,11 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,28 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 536,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 99

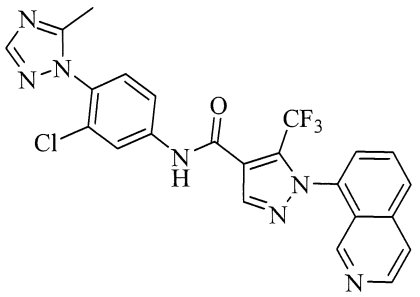
N-(5-clo-6-(3-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 30



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,46 - 2,49 (m, 1 H) 2,48 (s, 2 H) 7,87 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=8,27, 7,39 Hz, 1 H) 8,04 (dd, J=5,95, 0,88 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=8,60 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,62 (d, J=5,73 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,70 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 498,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 100

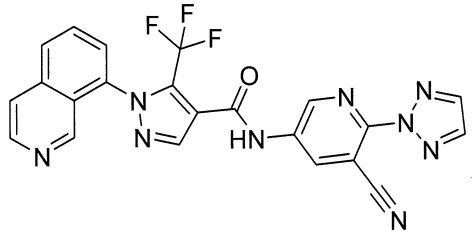
N-(3-clo-4-(5-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 31



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 7,87 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 1 H) 8,04 (d, J=5,95 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,27 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,63 (d, J=5,73 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,75 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H). LCMS (ESI): m/z 498,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 101

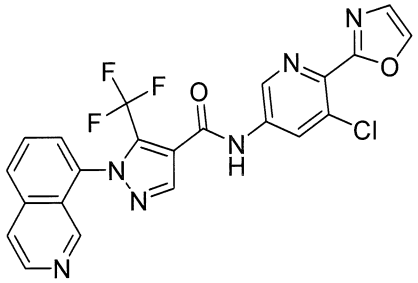
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 19



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,14 (s, 2 H), 8,20 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,56 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,92 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,10 (br. s., 1 H), 9,28 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 476,0 $[M+H]^+$

Ví dụ 102

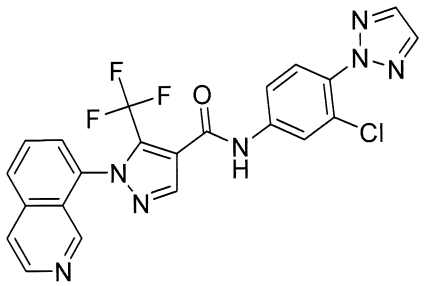
N-(5-clo-6-(oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 22



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,93 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 2H), 8,33 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=1,7, 7,3 Hz, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,50 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Ví dụ 103

N-(3-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 11

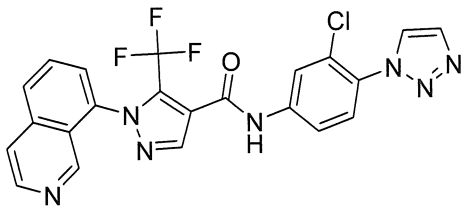


^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,61 - 7,69 (m, 3 H), 7,79 - 7,86 (m, 2 H), 7,91 (s, 2 H), 8,02 - 8,11 (m, 3 H), 8,24 (s, 1 H), 8,69 (d,J=5,67 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Ví dụ 104

N-(3-clo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-

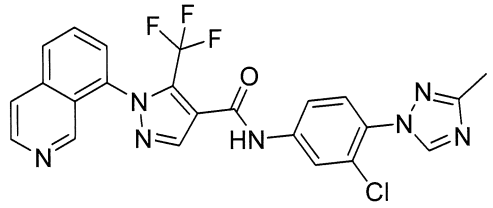
pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 18



^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,63 - 7,70 (m, 3 H), 7,80 - 7,87 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,01 - 8,11 (m, 3 H), 8,15 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,70 (d, J=5,67 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 483,9 $[M+H]^+$

Ví dụ 105

N-(3-clo-4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1-(isoquinolin-8-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 29

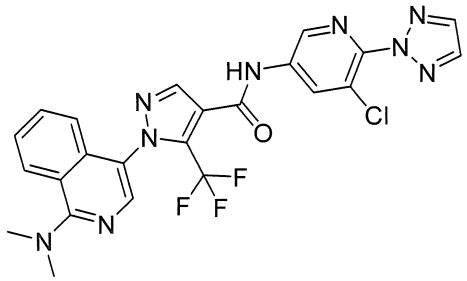


^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 7,70 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J=8,61, 2,15 Hz, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,40 (t, J=7,92 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,60 (d, J=8,41 Hz, 1 H), 8,70 - 8,75 (m, 1 H), 8,76 - 8,82 (m, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 497,9$[M+H]^+$

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 180 trên đây, với các bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 322

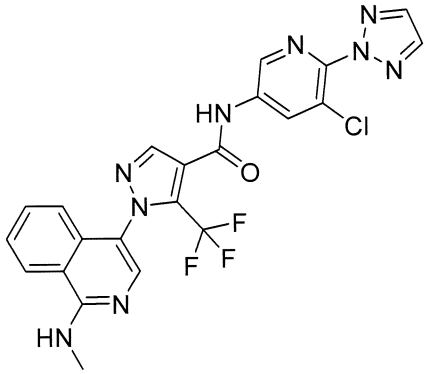
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(đimetylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 322



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,43 (s, 1 H), 8,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,76 - 7,83 (m, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 7,00 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 3,29 (s, 6 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,9

Ví dụ 323

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 323

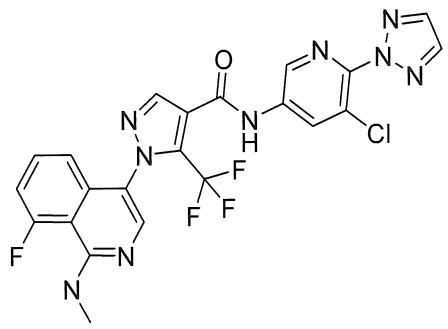


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,54 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,21 Hz, 1 H),

8,74 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 7,78 - 7,86 (m, 1 H), 7,03 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 3,18 (br d, J=2,65 Hz, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 513,9

Ví dụ 324

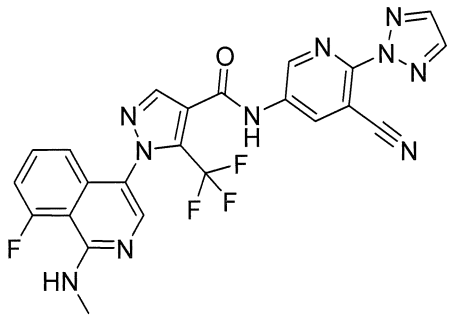
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 324



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,33 (d, J=1,76 Hz, 3 H), 6,98 (br d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,93 - 8,01 (m, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,14 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,71 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,80 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 532,0

Ví dụ 325

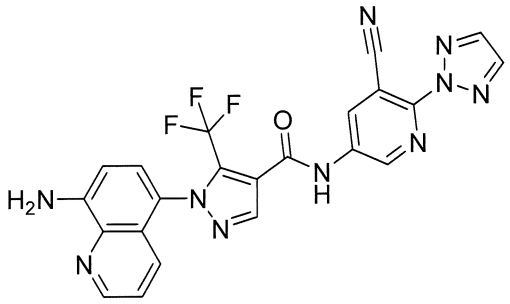
N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-flo-1-(metylamino)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 325



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,13 (s, 3 H), 6,76 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J=13,34, 8,05 Hz, 1 H), 7,83 (td, J=8,16, 5,29 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,28 (s, 2 H), 8,54 (br d, J=10,80 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,16 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 522,9

Ví dụ 326

1-(8-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 326

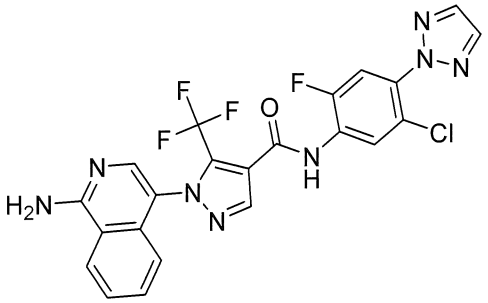


^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,83 - 8,76 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,2 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,0

Ví dụ 327

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-flo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-

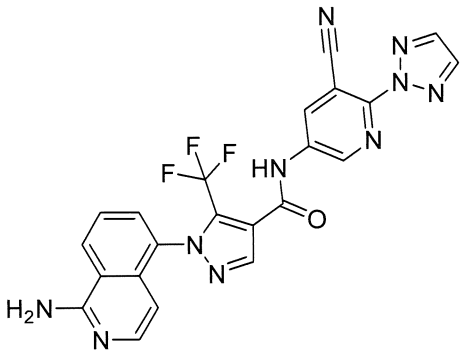
(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 327



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,92 (s, 1 H), 9,45 (br s, 2 H), 8,73 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,27 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,21 (s, 2 H), 7,99 - 8,06 (m, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H), 7,09 (d, J=8,16 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 517,0

Ví dụ 328

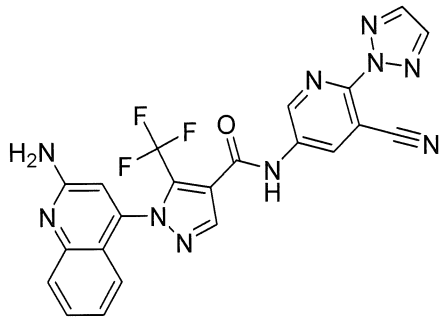
1-(1-aminoisoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 328



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,67 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,07 - 8,17 (m, 3 H), 7,93 (t, J=8,16 Hz, 1 H), 7,68 (br d, J=7,28 Hz, 1 H), 6,45 (d, J=6,84 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,0

Ví dụ 329

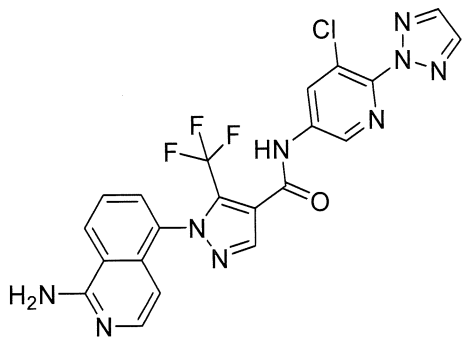
1-(2-aminoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 329



^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (br s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,15 (br s, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 7,90 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,74 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 490,9

Ví dụ 330

1-(1-aminoisoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 330

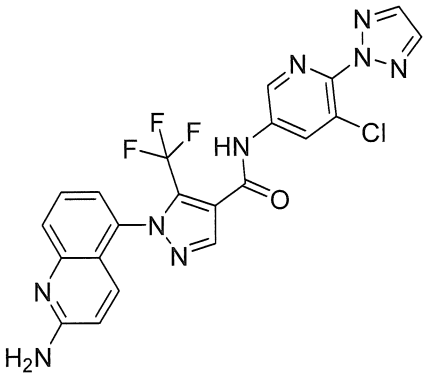


^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 6,25 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,79 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H),

8,42 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,81 (d, J=2,21 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 499,9

Ví dụ 331

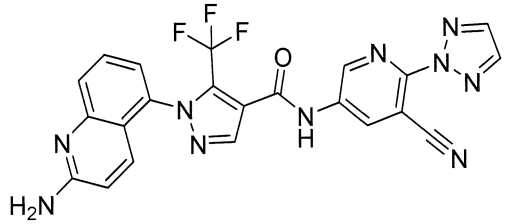
1-(2-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 331



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,16 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=9,48 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 2 H), 8,17 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,92 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 11,46 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 499,9

Ví dụ 332

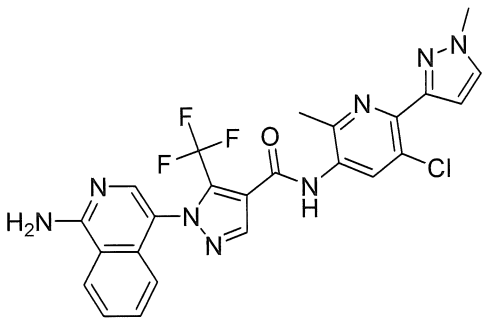
1-(2-aminoquinolin-5-yl)-N-(5-xyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 332



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 7,62 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,90 - 7,99 (m, 2 H), 8,30 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,93 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,18 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,61 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 490,9

Ví dụ 333

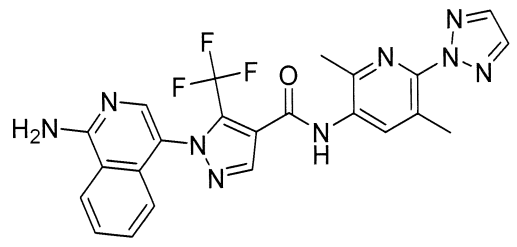
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 333



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,48 (s, 1 H), 9,54 (br s, 1 H), 8,72 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,01 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,05 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,49 (br s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 526,9

Ví dụ 334

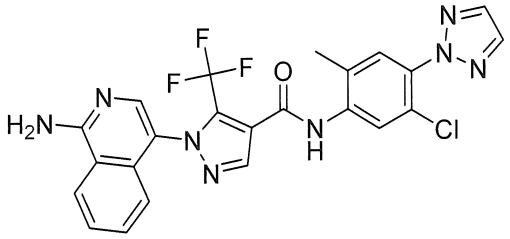
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(2,5-đimetyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 334



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,59 (s, 1H), 9,69 (br s, 2H), 8,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,91 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 2,50 (br s, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,23 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 494,0

Ví dụ 335

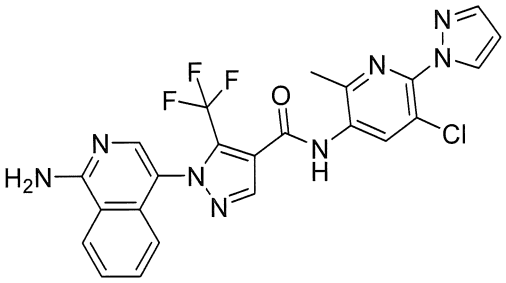
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 335



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,48 (s, 1 H), 8,98 (br s, 2 H), 8,65 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,80 (t, J=7,39 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,04 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 512,9

Ví dụ 336

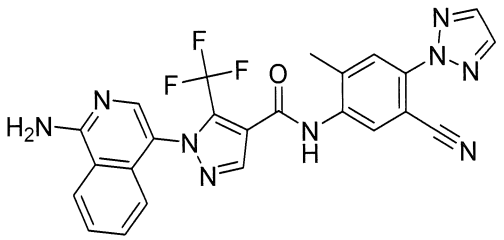
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 336



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 (s, 3 H), 6,55 (dd, J=2,43, 1,76 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,80 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,26 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,29 - 8,37 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H) 10,53 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 513,1

Ví dụ 337

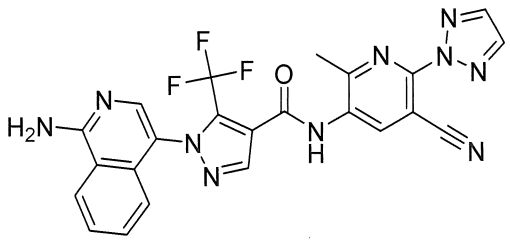
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 337



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,50 (s, 1 H), 9,09 - 9,43 (m, 2 H), 8,67 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,22 - 8,30 (m, 1 H), 8,27 (s, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 7,84 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,05 (br d, J=8,38 Hz, 1 H), 2,47 (br s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 504,1

Ví dụ 338

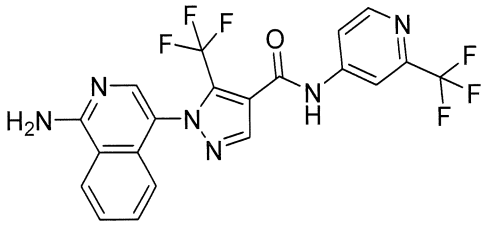
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-xyano-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 338



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,89 (s, 1 H) 9,32 (br s, 2 H), 8,70 - 8,75 (m, 1 H), 8,66 (d, J=8,60 Hz, 2 H), 8,32 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 7,85 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 2,68 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,1

Ví dụ 339

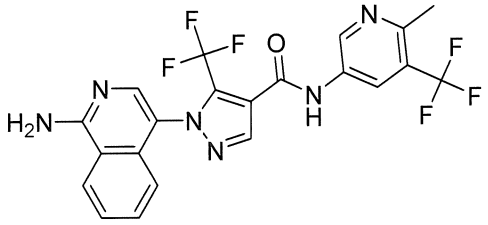
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 339



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,05 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 2 H), 8,28 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,66 - 8,74 (m, 2 H), 9,37 (br s, 2 H), 11,42 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 467,1

Ví dụ 377

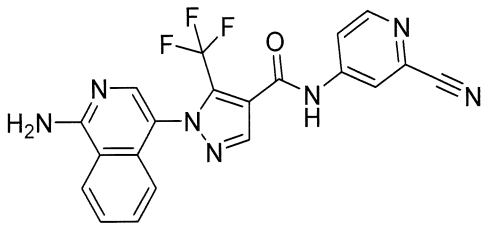
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(6-metyl-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 377



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,31 (s, 1 H), 9,23 - 10,37 (m, 2 H), 9,07 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,58 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,97 - 8,05 (m, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 1 H), 7,02 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 2,60 (d, J=1,54 Hz, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,9

Ví dụ 340

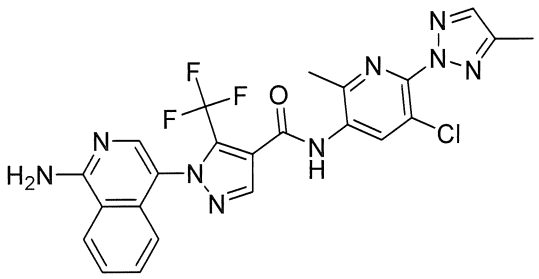
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 340



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,06 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,86 - 7,92 (m, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 2 H), 8,35 (d, J=3,53 Hz, 2 H), 8,66 - 8,72 (m, 2 H), 8,76 (br d, J=8,60 Hz, 1 H), 9,64 (br s, 2 H), 11,59 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 424,0

Ví dụ 341

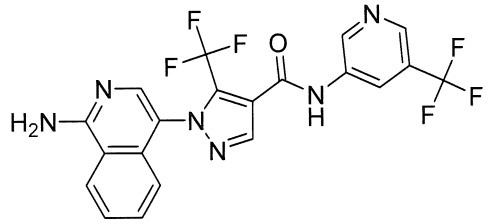
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 341



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 6,97 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,56 - 7,73 (m, 1 H), 7,81 (br s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,08 (br s, 1 H), 8,00 - 8,10 (m, 1 H), 8,11 - 8,26 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,46 (br s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,9

Ví dụ 342

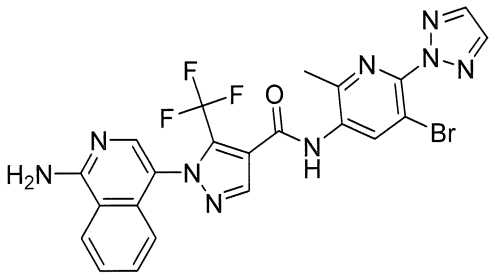
1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 342



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,92 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,51 (s, 2 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,67 - 7,78 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,41 (br s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 11,14 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,9

Ví dụ 343

1-(1-aminoisoquinolin-4-yl)-N-(5-bromo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 343

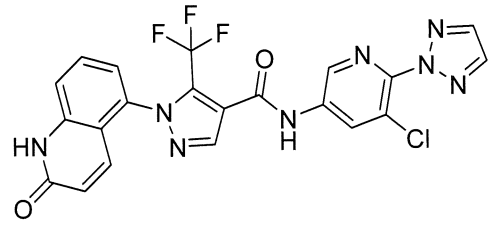


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 9,36 (br s, 2 H), 8,68 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 2 H), 7,94 - 8,02 (m, 1 H), 7,84 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 557,9

Các hợp chất sau đây được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 112 hoặc 113 trên đây, với các bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết:

Ví dụ 344

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 344

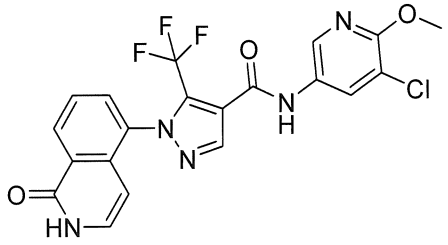


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,61 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 11,26 (s, 1 H), 12,18 (br s, 1 H).

LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 501,1

Ví dụ 345

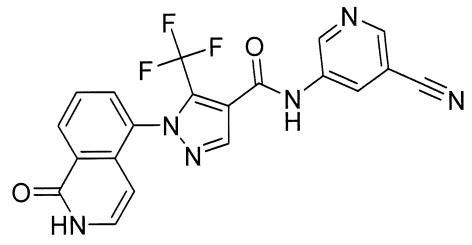
N-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 345



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,94 (s, 3 H), 5,65 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,67 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H), 8,27 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,38 - 8,47 (m, 3 H), 10,74 (s, 1 H), 11,62 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 463,9

Ví dụ 346

N-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 346

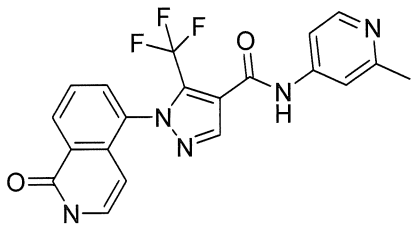


^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,1 Hz, 1H), 11,31 (s, 1H), 9,14 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,79 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,32 -

7,25 (m, 1H), 5,66 (d, J=7,3 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 425,1

Ví dụ 347

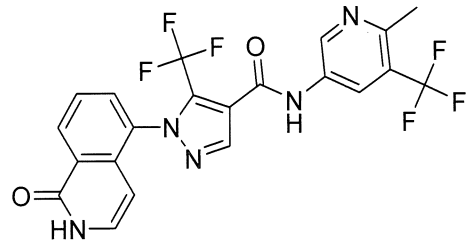
N-(2-metylpyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 347



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,69 (s, 3 H), 5,66 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,67 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=6,73, 2,09 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 11,65 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,98 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 414,3

Ví dụ 348

N-(6-metyl-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 348

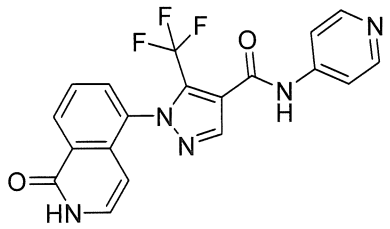


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,61 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,05 (s, 1 H), 8,99 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 8,40 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,91 (dd,

J=7,61, 0,99 Hz, 1 H), 7,64 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 5,62 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 2,59 (d, J=1,54 Hz, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 481,9

Ví dụ 349

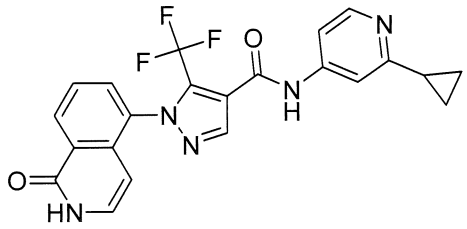
1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-N-(pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 349



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,66 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,29 (br d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,63 - 7,75 (m, 3 H), 7,93 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,47 - 8,54 (m, 3 H), 10,93 (br s, 1 H), 11,64 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 399,9

Ví dụ 350

N-(2-xyclopropylpyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 350

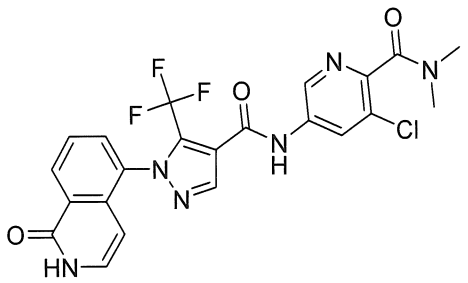


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,04 - 1,16 (m, 2 H), 1,27 - 1,37 (m, 2 H), 2,38 (br s, 1 H), 5,63 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=7,28, 6,17 Hz, 1 H), 7,65 (t,

J=7,94 Hz, 1 H), 7,87 - 7,97 (m, 2 H), 8,03 (br s, 1 H), 8,42 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=6,61 Hz, 1 H), 8,67 (br s, 1 H), 11,63 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,83 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 440,2

Ví dụ 351

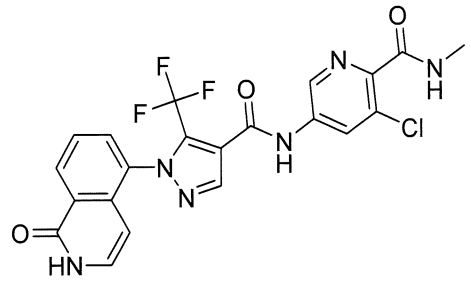
3-clo-N,N-đimetyl-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinamit, hợp chất 351



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,82 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (dd, J=2,8, 4,8 Hz, 2H), 7,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J=6,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,1

Ví dụ 352

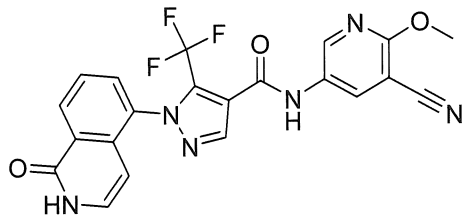
3-clo-N-metyl-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinamit, hợp chất 352



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,7 Hz, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,86 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,61 - 8,52 (m, 2H), 8,47 - 8,38 (m, 2H), 7,94 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 5,66 (d, J=7,3 Hz, 1H), 2,78 (d, J=4,9 Hz, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 490,9

Ví dụ 428

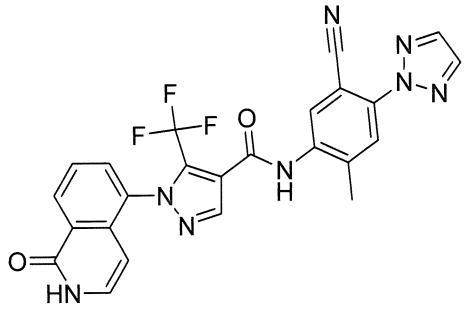
N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 428



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,58 (br s, 1 H), 10,85 (br s, 1 H), 8,65 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,40 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,63 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 5,61 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 455,0

Ví dụ 446

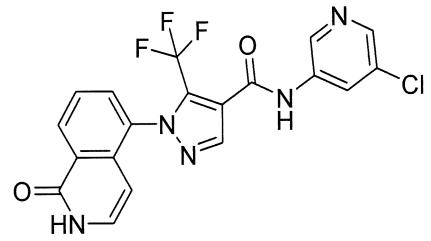
N-(5-xyano-2-metyl-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 446



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,48 (s, 3 H), 5,69 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=7,28, 6,17 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,45 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 11,63 (br d, J=6,17 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 504,9

Ví dụ 353

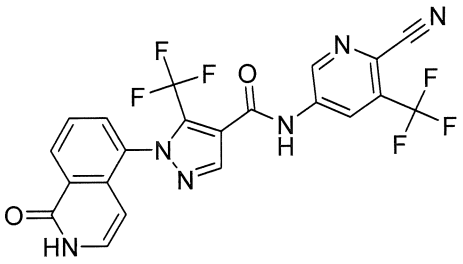
N-(5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 353



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,63 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,27 (br d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 8,34 (t, J=2,21 Hz, 1 H), 8,38 - 8,43 (m, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 10,96 (br s, 1 H), 11,61 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 433,9

Ví dụ 354

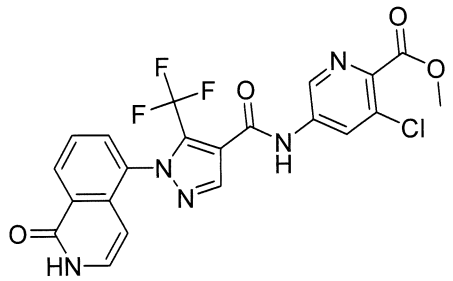
N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 354



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,61 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H), 9,24 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,41 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,64 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,26 (t, J=6,50 Hz, 1 H), 5,61 (d, J=7,28 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 492,9

Ví dụ 355

Metyl 3-clo-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamiđo)picolinat, hợp chất 355

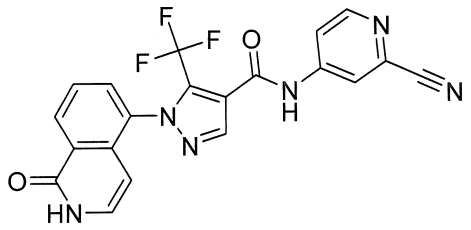


^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J=6,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,9

Ví dụ 356

N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-

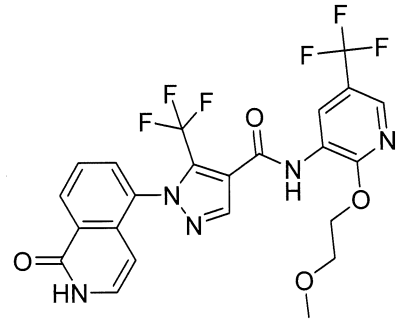
pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 356



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,65 (br d, J=4,8 Hz, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,67 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 5,66 (d, J=7,3 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 425,1

Ví dụ 357

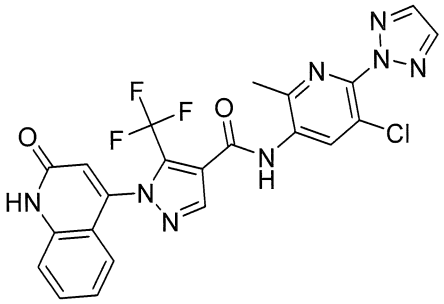
N-(2-(2-metoxyetoxy)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 357



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 - 8,39 (m, 3H), 7,93 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J=6,5 Hz, 1H), 5,72 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 541,9

Ví dụ 358

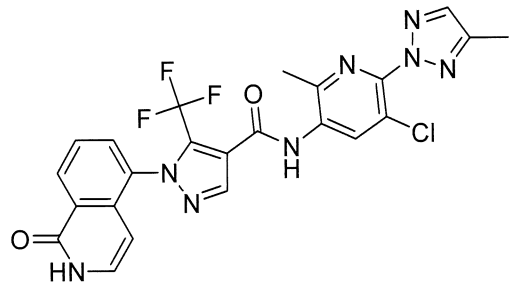
N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 358



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,37 (1 H, br s), 10,65 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,16 (2 H, s), 7,57 - 7,69 (1 H, m), 7,45 (1 H, d, J=8,16 Hz), 7,21 (1 H, t, J=7,72 Hz), 6,92 (1 H, s), 6,85 (1 H, d, J=7,94 Hz), 2,53 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,9

Ví dụ 359

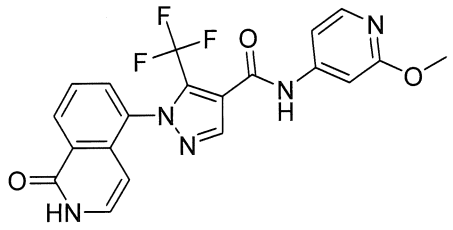
N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 359



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 5,65 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,27 (t, J=6,62 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,86 - 7,96 (m, 2 H), 8,34 - 8,45 (m, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 11,61 (br d, J=4,85 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,9

Ví dụ 360

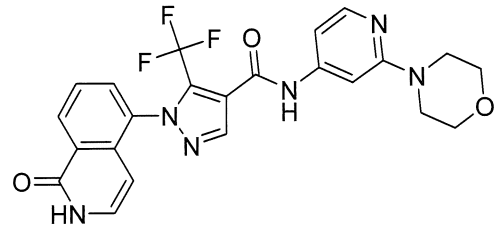
N-(2-metoxypyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 360



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 5,63 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,63 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=5,95 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 11,22 (br s, 1 H), 11,62 (br d, J=5,29 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 429,9

Ví dụ 361

N-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 361

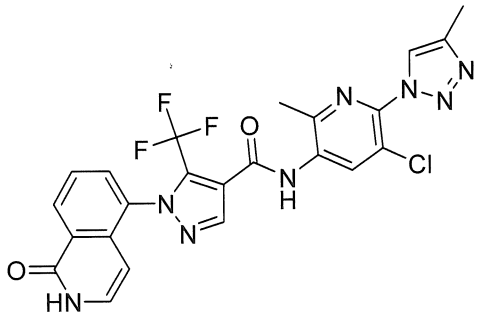


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,59 - 3,67 (m, 4 H), 3,75 - 3,83 (m, 4 H), 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=6,95, 1,65 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J=7,50, 1,10 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H),

11,63 - 11,74 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 485,0

Ví dụ 362

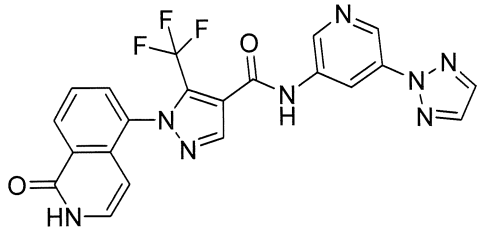
N-(5-clo-2-metyl-6-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 362



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 5,70 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,31 (t, J=6,65 Hz, 1 H), 7,69 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=8,78 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=11,80 Hz, 2 H), 10,64 (s, 1 H), 11,65 (br d, J=5,27 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,9

Ví dụ 363

N-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 363

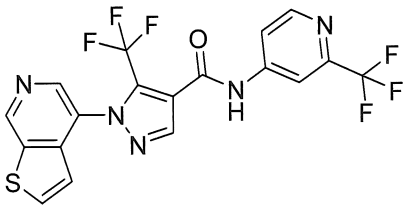


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,68 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,25 (s, 2 H),

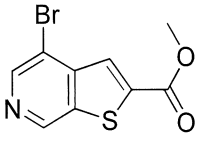
8,45 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,94 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,99 (t, J=2,09 Hz, 1 H), 9,04 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 11,15 (s, 1 H), 11,65 (br d, J=5,51 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,9

Ví dụ 364

1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 364



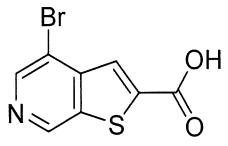
A. Metyl 4-bromothieno [2,3-c]pyriđin-2-cacboxylat, 364a



, 364a

Dung dịch 3,5-đibromoisonicotinanđehit (15 g, 56,63 mmol) trong THF (80 mL) được bổ sung metyl 2-mercaptoaxetat (6,4 g, 60,3 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 1 giờ nữa và Cs_2CO_3 (18,45 g, 56,63 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat=100:0 đến 80:20). Các dung môi được cô đặc để tạo các sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (15 g, 97,3%).

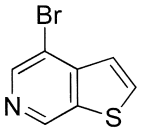
B. Axit 4-bromothieno[2,3-c]pyriđin-2-cacboxylic, 364b



, 364b

Lithi hyđroxit (2,640 g, 110,246 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 4-bromothieno[2,3-c]pyriđin-2-cacboxylat (15 g, 55,123 mmol) trong THF/H2O (1:1, 20 mL). Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và 30 mL nước được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được axit hóa bằng clohyđric 1M đến khi đạt độ pH=5 và chất rắn được lọc, được rửa bằng H_2O (30 mL x 2). Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (12 g, 84,3%).

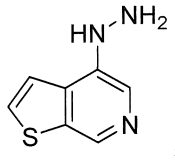
C. 4-bromothieno[2,3-c]pyriđin, 364c



, hợp chất 364c

Axit 4-bromothieno[2,3-c]pyriđin-2-carboxylic (11,9 g, 46,11 mmol) được thêm vào oxyđibenzen (120 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 230°C trong 8 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat=100:0 đến 0:100). Dung môi được cô đặc để tạo sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu xám nhạt (8 g, 81,0%).

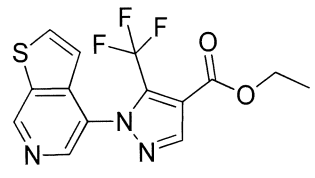
D. 4-hyđrazinylthieno[2,3-c]pyriđin, 364d



, 364d

Palađi(II) (pi-xinamyl) clorua đime (363,0 mg, 0,70 mmol) và 4-(2-(đi((3S,5S,7S)-ađamantan-1-yl)phosphino)phenyl)morpholin (649,7 mg, 1,40 mmol) được thêm vào đioxan (15 mL), và phản ứng ngay lập tức được hút chân không bằng N_2. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện có N2 trong 10 phút. Bình phản ứng được đổ natri 2-metylpropan-2-olat (2,69 g, 28,03 mmol) và 4-bromothieno[2,3-c]pyriđin (3 g, 14,01 mmol). Bình được bịt kín và hút chân không bằng N2. Phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, sau đó, được xử lý bằng hyđrazin hyđrat (701,5 mg, 4,01 mmol) qua ống tiêm. Phản ứng được khuấy ở 50°C trong điều kiện có N_2 trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu (8 g).

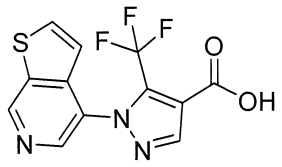
E. etyl 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat, 364e



, 364e

Dung dịch gồm etyl 2-(etoxymetylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (5,815 g, 24,21 mmol), 4-hyđrazinylthieno[2,3-c]pyriđin (8 g, 48,421 mmol) và etanol (20 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch thu được được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100/0 đến 70/30) để tạo hợp chất tiêu đề (6 g, 35,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z M+1: 342,2.

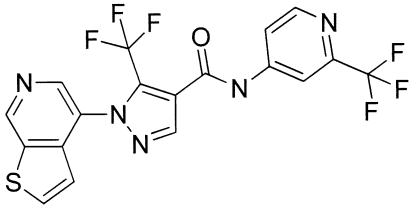
F. Axit 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic, 364f



, 364f

Lithi hyđroxit (679,7 mg, 28,38 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (5 g, 14,19 mmol) trong THF/H_2O=1:1(20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và 30 mL H_2O được thêm vào hỗn hợp. Dung dịch được điều chỉnh đến khi đạt độ pH=5 bằng việc thêm axit clohyđric 1M và được tách chiết bằng etyl axetat (40 mL x 3). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. (4,6 g, 97,1%).

G. 1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 364

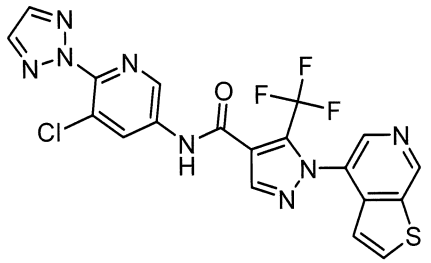


Axit 1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (2,25 g, 6,74 mmol), 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (1,092 g, 6,74 mmol), pyriđin (2,72 mL, 33,70 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), và phosphoryl oxyclorua (26,96 mmol, 2,47 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2

giờ. $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (40 mL x 2). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm thô, được tinh chế bằng HPLC điều chế (35% đến 60% (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O bằng TFA 0,05%). Các phần cất tinh khiết được thu thập và hỗn hợp được điều chỉnh đến khi đạt độ pH > 7 bằng cách thêm $NaHCO_3$ chứa nước. Dung môi hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi chất rắn màu trắng được kết tủa từ dung dịch. Chất rắn màu trắng được thu thập và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm (1,6 g, 51,9%). LCMS (ESI) m/z M+1: 457,9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,15 (1 H, d, *J*=5,73 Hz), 7,96 (1 H, dd, *J*=5,40, 1,87 Hz), 8,22 (1 H, d, *J*=1,76 Hz), 8,34 (1 H, d, *J*=5,51 Hz), 8,56 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,69 (1 H, d, *J*=5,73 Hz), 9,52 (1 H, s), 11,26 (1 H, br s).

Ví dụ 447

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 447

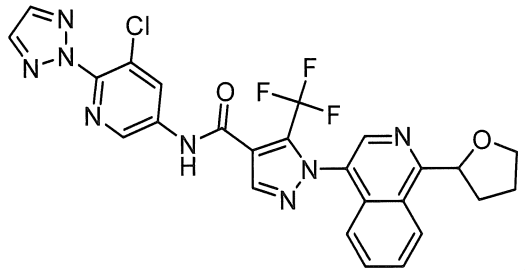


Hợp chất 447 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 364 nêu trên, với các bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, các chất ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ phản ứng, thời gian và các biến số hoặc thông số khác, khi cần thiết hoặc theo mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{10}ClF_3N_8OS$ 490,1 m/z tìm được, 491,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,18 (d,

J=5,3 Hz, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 8,35 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,71 - 8,75 (m, 1 H) 9,52 (s, 1 H)

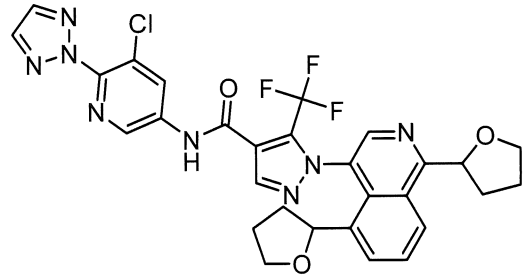
Ví dụ 365 và Ví dụ 366

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 365



, và

1-(1,5-bis(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 366



Hỗn hợp của THF (1800 mg, 25 mmol), CH_3CN (2,5 mL), H_2O (2,5 mL), N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (242,5 mg, 0,5 mmol), TFA (0,038 mL, 0,5 mmol) và amoni persulfat (228 mg, 1 mmol) được cân trong lọ 10 mL. $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (11,2 mg, 0,01 mmol) được thêm lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được loại khí trong 15 phút và bình được bịt kín. Phản ứng được khuấy trong môi trường chiếu xạ đèn LED màu xanh dương

ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được tách chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD- 5 µm, 30 x 250 mm, Pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0.25% trong nước, CH_3CN) để tạo hợp chất 365 (44 mg, 16%) và hợp chất 366 (46 mg, 15%).

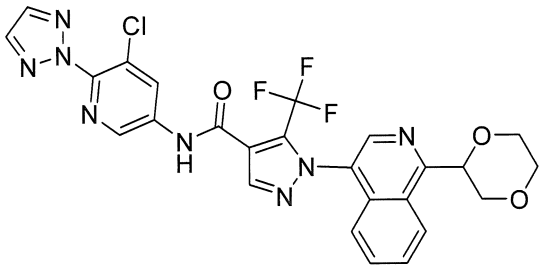
Hợp chất 365. LCMS (ESI): khối lượng được tính $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$, 554,1; m/z được tìm thấy, 555,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 2,49 (br s, 2 H), 4,01 - 4,12 (m, 1 H), 4,12 - 4,26 (m, 1 H), 5,79 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,65 - 7,77 (m, 2 H), 7,93 (s, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,62 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H).

Hợp chất 366. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{24}ClF_3N_8O_3$ 624,2, m/z tìm được 625,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 1,91 - 2,07 (m, 2 H), 2,07 - 2,25 (m, 2 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 2,44 - 2,62 (m, 2 H), 3,92 - 4,00 (m, 1 H), 4,02 - 4,11 (m, 2 H), 4,19 (br s, 1 H), 5,01 (q, *J*=6,5 Hz, 1 H), 5,77 (br t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,64 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,43 (br s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,54 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,81 (br s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 365 trên đây, với các bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 367

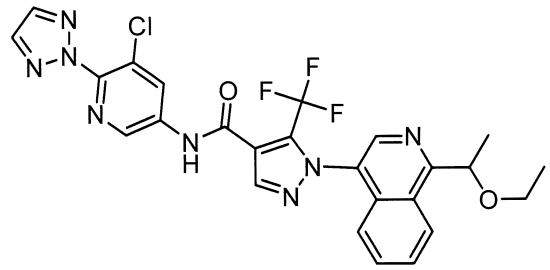
1-(1-1,4-đioxan-2-yl))isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 367



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{18}ClF_3N_3O$, 570,1; m/z được tìm thấy, 571,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,70 (td, *J*=11,6, 2,8 Hz, 1 H), 3,85 (dd, *J*=11,8, 2,0 Hz, 1 H), 3,92 (dd, *J*=11,6, 2,2 Hz, 1 H), 4,09 (td, *J*=11,5, 2,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 5,44 - 5,52 (m, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H),7,92 - 7,99 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,60 - 8,67 (m, 2 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ví dụ 368

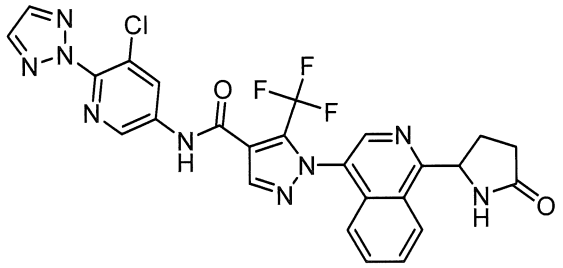
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-etoxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 368



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{20}ClF_3N_8O_2$, 556,1 m/z tìm được, 557,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,66 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 3,36 - 3,47 (m, 1 H), 3,48 - 3,67 (m, 1 H), 5,34 (q, *J*=6,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,70 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,80 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,36 (br s, 1 H).

Ví dụ 369

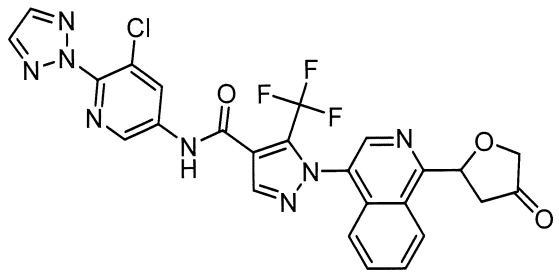
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(5-oxopyroliđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 369



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{17}ClF_3N_9O_2$, 567,1 m/z tìm được, 568,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,09 (br d, *J*=13,8 Hz, 1 H), 2,32 (br s, 2 H), 2,65 - 2,86 (m, 1 H), 5,82 (dd, *J*=8,3, 3,9 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,89 (td, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H), 7,86 - 7,92 (m, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,56 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,32 (br s, 1 H).

Ví dụ 370

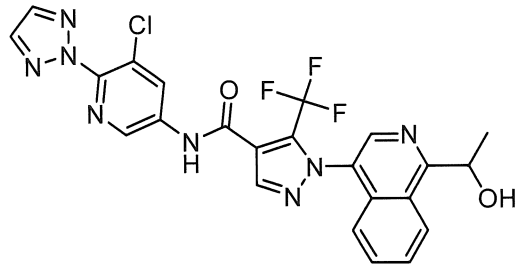
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 370



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1, m/z tìm được 569,1[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,96 - 3,08 (m, 1 H), 4,17 (s, 1 H), 4,07 (br s, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 7,30 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 7,98 (dd, *J*=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ví dụ 371

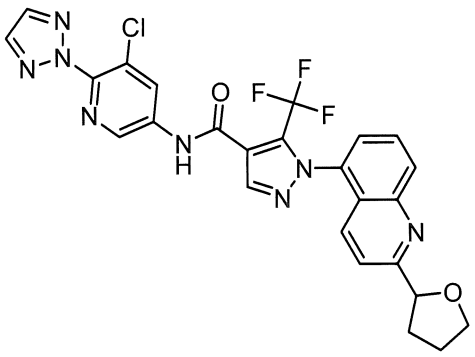
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 371



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z tìm được 529,2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,61 (br s, 1 H), 5,66 - 5,74 (m, 1 H), 5,69 (br d, *J*=11,0 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,77 (br s, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,30 (br s, 1 H).

Ví dụ 372

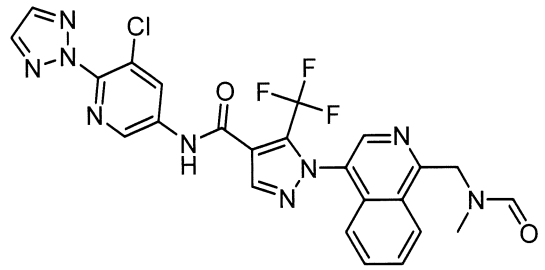
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 372



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z tìm được 555,2$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,92 - 2,14 (m, 2 H), 2,41 - 2,49 (m, 1 H), 3,60 (spt, *J*=6,1 Hz, 1 H), 3,87 - 3,99 (m, 1 H), 3,99 - 4,15 (m, 1 H), 5,06 - 5,19 (m, 1 H), 7,63 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,85 - 7,90 (m, 1 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,27 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ví dụ 373

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-((N-metylformamiđo)metyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 373

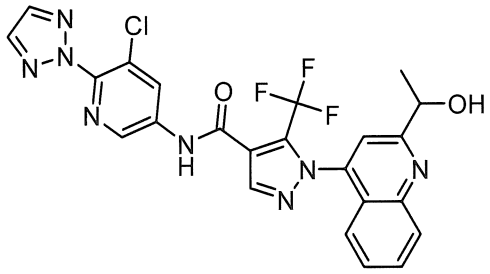


LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 555,1, m/z tìm được 556,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,75 - 3,10 (m, 3 H), 5,24 (br d, *J*=3,7 Hz, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 7,29 (dd, *J*=8,3, 3,1 Hz, 1 H), 7,85 - 8,01 (m, 2 H), 8,19

(s, 2 H), 8,24 - 8,36 (m, 1 H), 8,52 (dd, *J*=8,3, 3,5 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,76 (d, *J*=12,6 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ví dụ 374

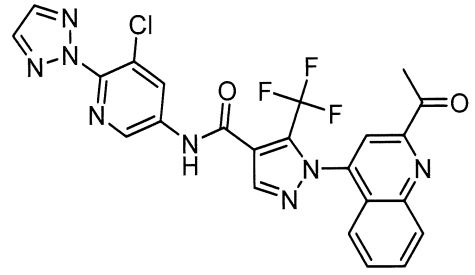
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(1-hyđroxyetyl)quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 374



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z tìm được 529,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,51 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,02 (dd, *J*=6,5, 4,5 Hz, 1 H), 5,79 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, *J*=8,2, 7,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,89 - 7,95 (m, 2 H), 8,16 - 8,21 (m, 3 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ví dụ 375

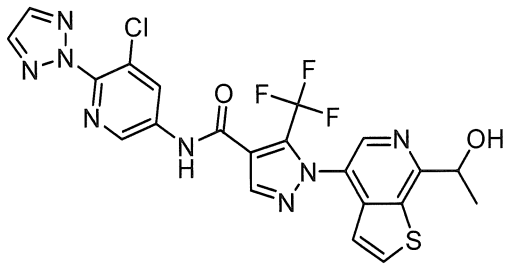
1-(2-axetylquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 375



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 526,1, m/z tìm được 527,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,86 (s, 3 H), 7,43 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,91 (td, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H), 8,04 - 8,09 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,41 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,67 - 8,70 (m, 2 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,27 (s, 1 H).

Ví dụ 376

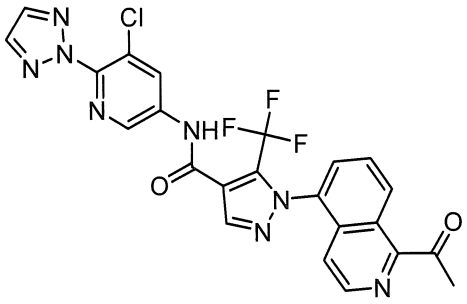
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(1-hyđroxyetyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 376



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}ClF_3N_8O_2S$ 534,1, m/z tìm được 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,17 (qd, *J*=6,6, 4,5 Hz, 1 H), 6,21 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,28 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,54 - 8,59 (m, 2 H), 8,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,26 (br s, 1 H).

Ví dụ 378

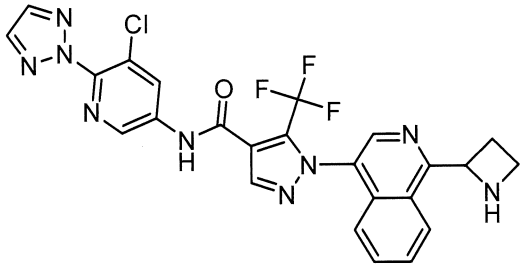
1-(1-axetylisoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 378



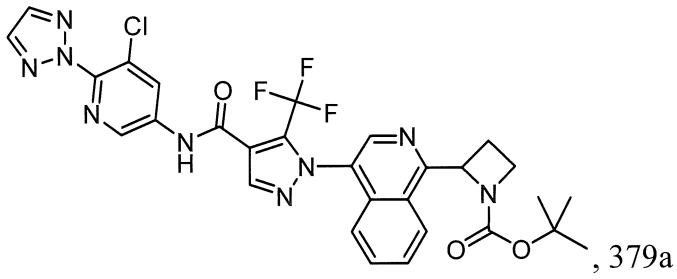
LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 526,1, m/z tìm được 527,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,83 (s, 3 H), 7,28 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J*=8,9, 7,3 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 9,03 (dt, *J*=8,8, 1,1 Hz, 1 H), 11,24 (br s, 1 H).

Ví dụ 379

1-(1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 379



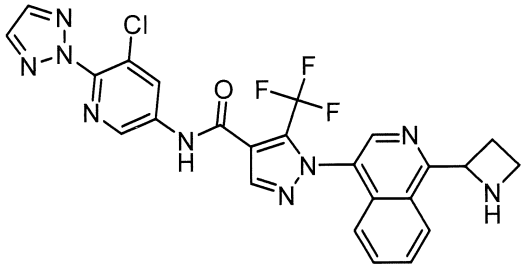
A. tert-butyl 2-(4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)azetiđin-1-carboxylat, hợp chất 379a



, 379a

Hỗn hợp tert-butyl azetiđin-1-carboxylat (236 mg, 1,5 mmol), CH_3CN (2,5 mL), H_2O (2,5 mL), *N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit (242,5 mg, 0,5 mmol), TFA (0,038 mL, 0,5 mmol) và amoni persulfat (228 mg, 1 mmol) được cân trong lọ 10 mL. $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (11,2 mg, 0,01 mmol) được thêm liên tục. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và bình được đóng kín. Phản ứng được khuấy dưới bức xạ LED xanh dương ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được tách chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50 x 150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN) tạo hợp chất 379a (240 mg, 75%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2, m/z tìm được 640,2 $[M+H]^+$.

B. 1-(1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 379

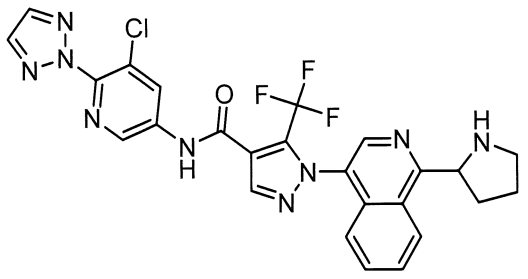


Hỗn hợp gồm tert-butyl 2-(4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)azetiđin-1-carboxylat (240 mg, 0,375 mmol), TFA (2 mL) và DCM (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô. Cặn được hòa tan trong nước và được tạo tính bazơ với K_2CO_3. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM, và lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được hòa tan trong điisopropylete, chất rắn được thu thập bằng cách lọc và làm khô để tạo sản phẩm (74 mg, 35,5%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1, m/z tìm được 540,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 - 2,79 (m, 1 H), 2,89 - 3,05 (m, 1 H), 3,54 - 3,62 (m, 1 H), 3,67 - 3,79 (m, 1 H), 5,81 (br t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,30 (br d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,29 (br d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 379 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết:

Ví dụ 380

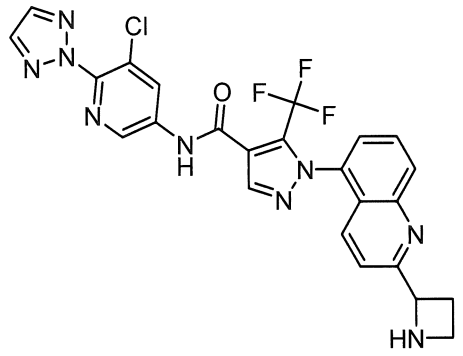
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(pyroliđin-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 380



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O$ 553,1, m/z tìm được 554,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,81 - 2,01 (m, 3 H), 2,44 - 2,50 (m, 1 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 3,26 - 3,28 (m, 1 H), 5,23 (br s, 1 H), 7,28 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,59 (br d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ví dụ 381

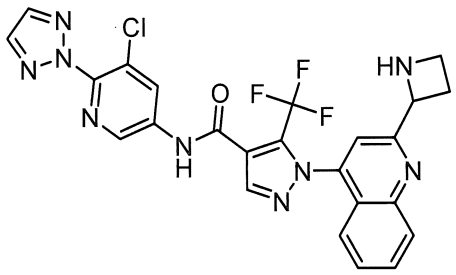
1-(2-(azetiđin-2-yl)quinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 381



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1 m/z tìm được 540,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 - 2,47 (m, 1 H), 2,64 - 2,81 (m, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,73 (q, *J*=8,0 Hz, 1 H), 5,15 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,82 - 8,03 (m, 3 H), 8,18 - 8,22 (m, 2 H), 8,27 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,70 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

Ví dụ 382

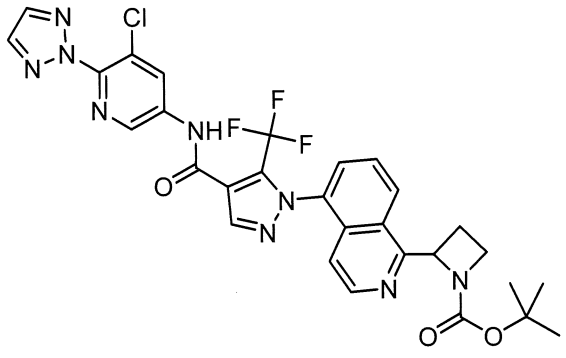
1-(2-(azetiđin-2-yl)quinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 382



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1, m/z tìm được 540,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,72 (ddt, *J*=14,9, 8,2, 4,1, 4,1 Hz, 1 H), 3,35 - 3,38 (m, 1 H), 3,69 - 3,82 (m, 1 H), 5,21 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, *J*=8,2, 7,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,15 - 8,20 (m, 3 H), 8,67 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ví dụ 383

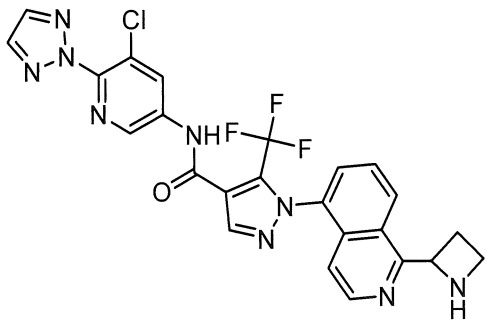
tert-butyl 2-(5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)azetiđin-1-carboxylat, hợp chất 383



LCMS (ESI): khối lượng được tính Cho $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2, m/z tìm được 640,2$[M+H]^+$.

Ví dụ 384

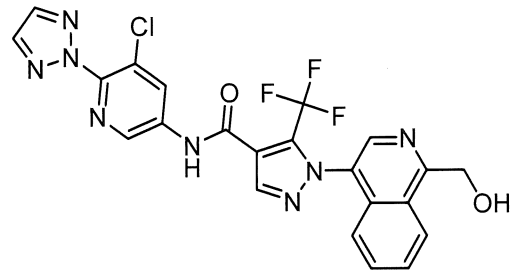
1-(1-(azetiđin-2-yl)isoquinolin-5-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 384



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1, m/z tìm được 540,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,67 (br s, 1 H), 3,03 - 3,15 (m, 1 H), 3,80 (td, *J*=9,1, 5,9 Hz, 1 H), 3,99 - 4,16 (m, 1 H), 6,22 (br t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,38 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ví dụ 385

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(hyđroxymetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 385

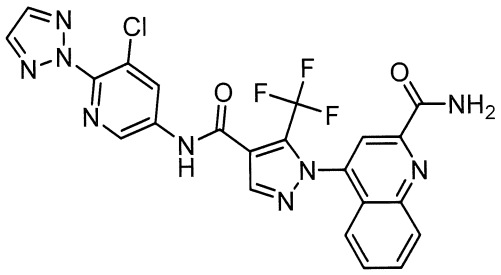


N-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-

(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit (242,5 mg, 0,5 mmol), TFA (0,038 mL, 0,5 mmol) và BPO (302 mg, 1 mmol) được cân trong MeOH (2,5 mL) trong lọ 10 mL. (IR[DF(CF_3)PPY]$_2$(DTBPY))PF_6 (11,2 mg, 0,01 mmol) được thêm liên tục. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và bình được đóng kín. Phản ứng được khuấy dưới bức xạ LED xanh dương ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được tách chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50 x 150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN) để tạo hợp chất 385 (12 mg, 4,7%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z tìm được 515,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,17 (d, *J*=5,7 Hz, 2 H), 5,60 - 5,70 (m, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,58 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ví dụ 386

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin-2-carboxamit, hợp chất 386



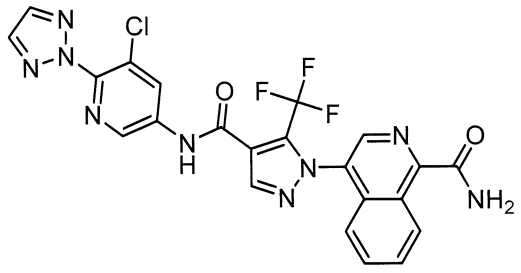
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (485 mg, 1 mmol), sắt (II) sulfat heptahyđrat (139 mg, 0,5 mmol), formamit (450,5 mg, 10 mmol) và H_2SO_4 (147 mg, 1,5 mmol) được khuấy trong CH_3CN (5 mL) và nước (5 mL) ở 50°C. Hyđro peroxit (0,486 mL, 0,35 g/mL,

5 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước, pH của hỗn hợp được tạo tính bazơ với K_2CO_3, và hỗn hợp phản ứng được tách chiết với DCM/ MeOH (90/10). Lớp hữu cơ được cô đặc. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50 x 150 mm, pha động: Dung dịch NH_4Ac 0,5% trong nước + CH_3CN 10%, CH_3CN) để tạo hợp chất 386 (65 mg, 12,3%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1, m/z tìm được 528,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 2 H), 8,19 (s, 2 H), 8,33 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,48 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 8,67 - 8,70 (m, 2 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 386 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 387

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-carboxamit, hợp chất 387

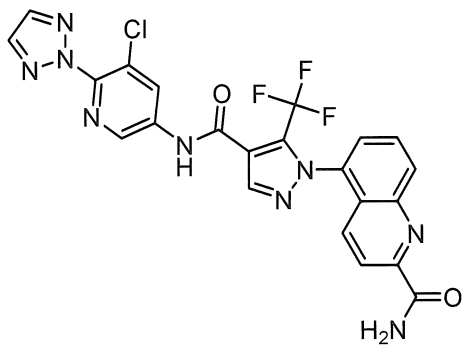


LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1, m/z tìm được 528,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,87 - 7,93

(m, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,02 (br s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,43 (br s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ví dụ 388

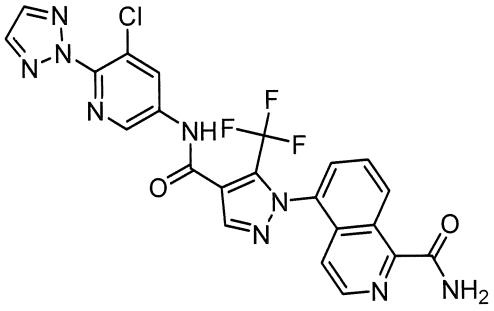
5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin-2-carboxamit, hợp chất 388



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1, m/z tìm được 528,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,02 - 8,05 (m, 1 H), 8,06 - 8,11 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,28 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,37 - 8,45 (m, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ví dụ 389

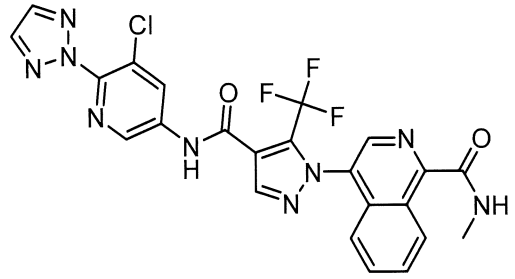
5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-carboxamit, hợp chất 389



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1, m/z tìm được 528,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,95 (dd, *J*=8,7, 7,5 Hz, 2 H), 8,16 (d, *J*=6,5 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,64 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,12 - 9,18 (m, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ví dụ 390

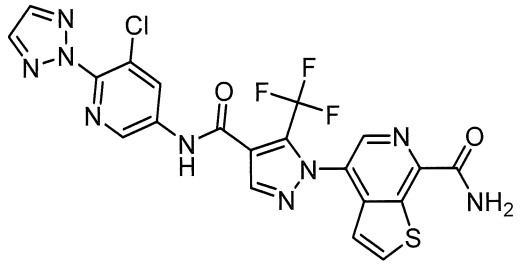
4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylisoquinolin-1-carboxamit, hợp chất 390



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{15}ClF_3N_9O_2$ 541,1, m/z tìm được 542,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,93 (d, *J*=4,9 Hz, 3 H), 7,32 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,90 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,98 (ddd, *J*=8,2, 7,0, 1,4 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,95 (dd, *J*=8,3, 1,0 Hz, 1 H), 9,01 (q, *J*=4,5 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ví dụ 391

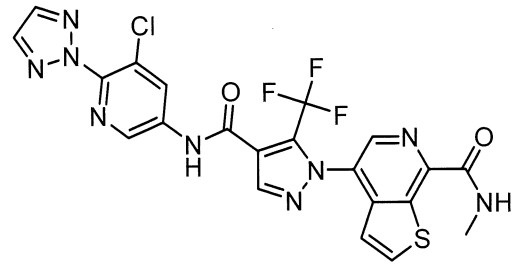
4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit, hợp chất 391



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}ClF_3N_9O_2S$ 533, m/z tìm được 534,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,21 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 8,14 (br s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,43 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 8,60 (br s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ví dụ 392

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylthieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit, hợp chất 392

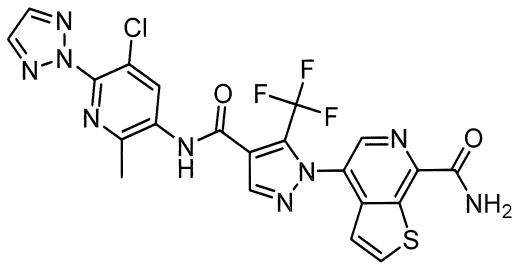


LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ 547,1, m/z tìm được 548$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,93 (d, J=4,8 Hz, 3 H), 7,21 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,44 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 9,24 (q, J=4,5 Hz, 1 H), 11,28

(br s, 1 H).

Ví dụ 393

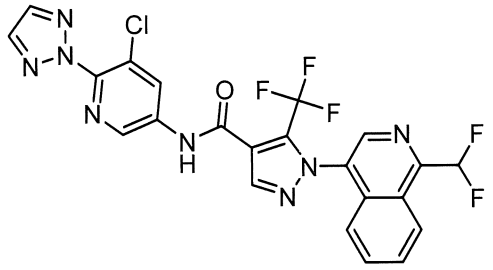
4-(4-((5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-7-carboxamit, hợp chất 393



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ 547,1, m/z tìm được 548[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 7,24 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,13 (br s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,40 - 8,48 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

Ví dụ 394

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(điflometyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 394



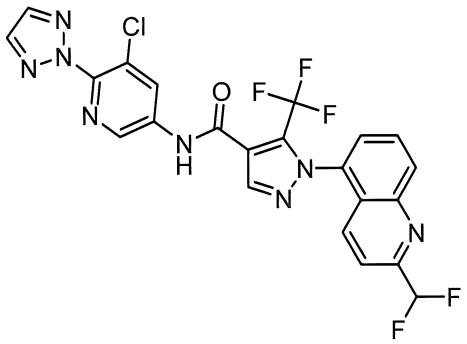
Hỗn hợp gồm *N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit (242 mg, 0,5 mmol), kẽm

điflometansulfinat (400 mg, 1,35 mmol), nước (1 mL), và DCM (2,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. TFA (0,038 mL, 0,5 mmol) được bổ sung. Tert-butyl hyđroperoxit (322 mg, 2,5 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Bổ sung kẽm điflometansulfinat (400 mg, 1,35 mmol) và tert-butyl hyđroperoxit (322 mg, 2,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước, hỗn hợp được tạo tính bazơ bằng cách bổ sung Na_2CO_3, và hỗn hợp được tách chiết với DCM (20 mL x 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 x150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH). Các phần cất tinh khiết được cô đặc và cặn được khuấy trong điisopropylete, chất rắn được thu thập bằng cách lọc, sau đó được làm khô để tạo hợp chất 394 (39 mg, 14,6%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1, m/z tìm được 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,62 (t, *J*=53,3 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,01 - 8,07 (m, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,58 (br d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 394 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 395

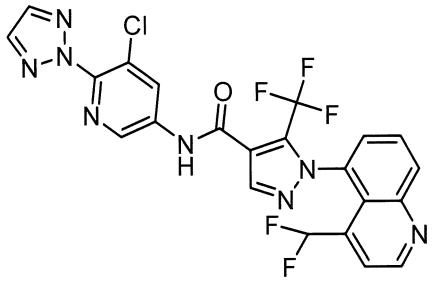
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 395



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1 m/z tìm được 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,21 (t, *J*=54,7 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H), 8,06 - 8,09 (m, 1 H), 8,09 - 8,13 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 11,31 (s, 1 H).

Ví dụ 396

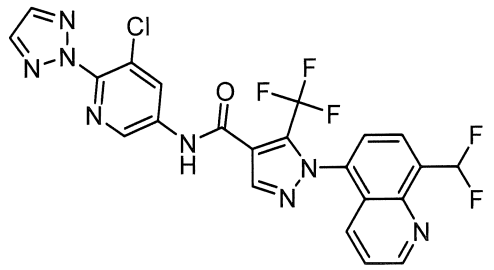
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(4-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 396



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1 m/z tìm được 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,96 - 6,33 (m, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 8,01 (dd, *J*=4,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,50 (dd, *J*=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 11,25 (br s, 1 H).

Ví dụ 397

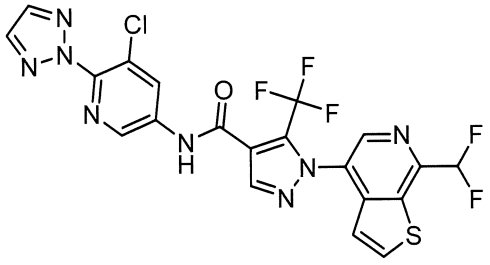
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(8-(điflometyl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 397



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1 m/z tìm được 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73 - 7,77 (m, 1 H), 7,79 - 8,12 (m, 3 H), 8,20 (s, 2 H), 8,26 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,17 (dd, *J*=4,3, 1,8 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ví dụ 398

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 398

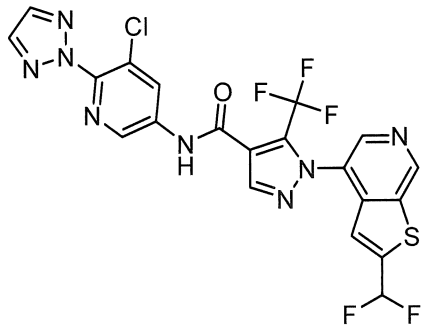


LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ 540, m/z tìm được 541 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,26 - 7,57 (m, 1 H), 7,32 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,50 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz,

1 H), 8,85 - 8,88 (m, 2 H), 11,27 (s, 1 H).

Ví dụ 399

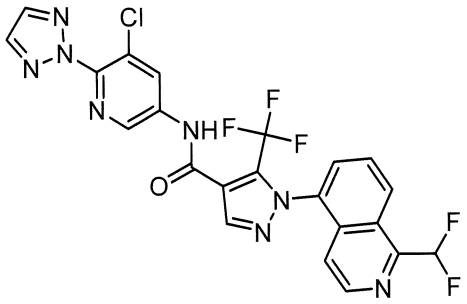
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 399



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ 540, m/z tìm được 541,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,39 - 7,69 (m, 2 H), 8,19 (s, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,61 - 9,75 (m, 1 H), 11,26 (br s, 1 H).

Ví dụ 400

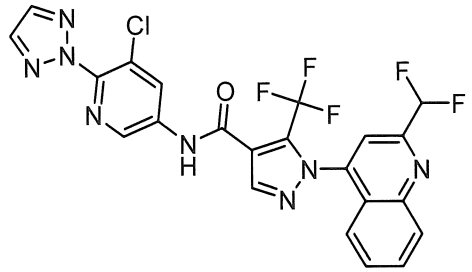
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(điflometyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 400



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1, m/z tìm được 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,28 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 7,55 (t, *J*=53,5 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,25 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,66 - 8,74 (m, 3 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ví dụ 401

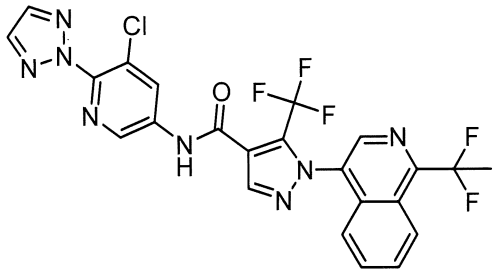
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(điflometyl)quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 401



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1 m/z tìm được 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,14 - 7,46 (m, 2 H), 7,89 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 8,06 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,35 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,68 - 8,73 (m, 2 H), 8,86 - 8,91 (m, 1 H), 11,27 (s, 1 H).

Ví dụ 402

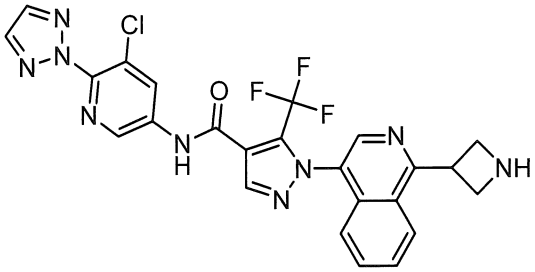
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1,1-đifloetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 402



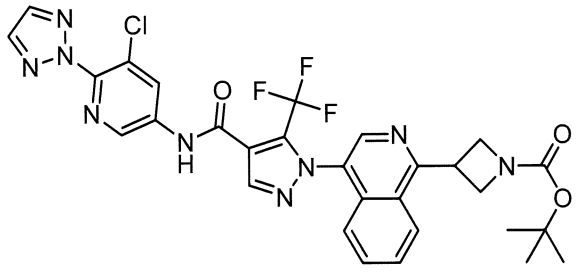
LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{14}ClF_5N_8O$ 548,1, m/z tìm được 549,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 (t, *J*=19,9 Hz, 3 H), 7,38 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,01 - 8,08 (m, 1 H), 8,17 - 8,27 (m, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,63 - 8,67 (m, 1 H), 8,66 (br s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 11,30 (s, 1 H).

Ví dụ 403

1-(1-(azetiđin-3-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 403



A. tert-butyl 3-(4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)azetiđin-1-carboxylat, 403a

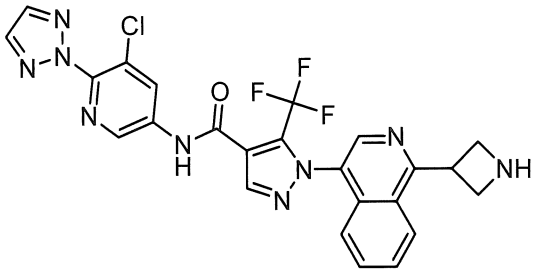


, 403a

Hỗn hợp gồm 1-tert-butoxycacbonylazetiđin-3-yl)-triflo-boranuide (289 mg, 1,1 mmol), *N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit (242 mg, 0,5 mmol), bạc nitrat (34 mg, 0,2 mmol),

amoni persulfat (1141 mg, 5 mmol) và TFA (0,0383 mL, 0,5 mmol) được khuấy trong đioxian (5 mL) và nước (5 mL) trong ống được đậy kín. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa/ $Na_2S_2O_3$ chứa nước 5% và lớp chứa nước được tách chiết với DCM (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH) để tạo hợp chất 403a (16 mg, 5%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2, m/z tìm được 640,2 $[M+H]^+$.

B. 1-(1-(azetiđin-3-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 403

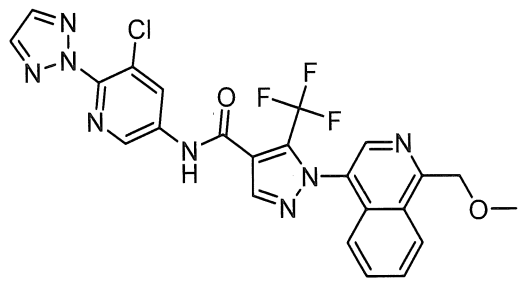


Hỗn hợp gồm tert-butyl 3-(4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin-1-yl)azetiđin-1-carboxylat (16 mg, 0,025 mmol) và TFA (0,134 mL, 1,75 mmol) trong DCM (0,5 mL) được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được tạo tính bazơ bằng cách bổ sung Na_2CO_3, sau đó được tách chiết với DCM (2x). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN) để tạo hợp chất 403 (7 mg, 52%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,2, m/z tìm được 540,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 4,11 (br t, *J*=8,1 Hz, 2 H), 4,32 (br s, 2 H),

4,90 (quin, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,67 - 7,79 (m, 2 H), 7,96 (s, 2 H), 8,04 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,78 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Ví dụ 404

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(metoxymetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 404

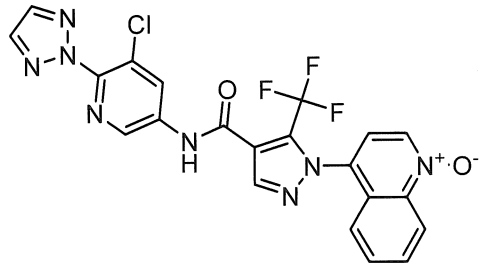


Hỗn hợp gồm axit metoxyaxetic (135 mg, 1,5 mmol), *N*-(5-clo-6-(*2H*-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-*1H*-pyrazol-4-carboxamit (242 mg, 0,5 mmol), bạc nitrat (17 mg, 0,1 mmol), amoni persulfat (342 mg, 1,5 mmol) và TFA (0,0383 mL, 0,5 mmol) được khuấy trong DMSO (5 mL) và nước (5 mL) trong ống được đậy kín. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Axit metoxyaxetic (135 mg, 1,5 mmol), bạc nitrat (17 mg, 0,1 mmol), và amoni persulfat (342 mg, 1,5 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, được tạo tính bazơ bằng Na_2CO_3 và được tách chiết với DCM (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN). Các phần cất tinh khiết được thu thập, cô đặc và cặn được khuấy trong đisiopropylete, chất rắn được thu thập bằng cách lọc, sau đó được làm khô để tạo hợp chất 404 (21mg, 8%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z tìm được 529,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,42 (s, 3 H), 5,10

(br s, 2 H), 7,28 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,52 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ví dụ 405

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin 1-oxit, hợp chất 405

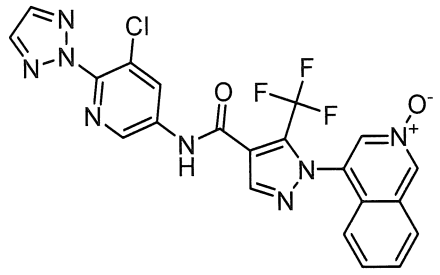


Hợp chất gồm N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(quinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (2425 mg, 5 mmol) trong DCM (150 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. m-CPBA (1295 mg, 7,5 mmol) được thêm từng phần. Tiếp tục khuấy trong 16 giờ. m-CPBA (1295 mg, 7,5 mmol) được bổ sung từng phần. Tiếp tục khuấy trong 4 giờ. m-CPBA (1295 mg, 7,5 mmol) được bổ sung từng phần. Tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 100 mL nước và được xử lý bằng natri sulfit (4726 mg, 37,7 mmol) và được khuấy trong 15 phút trước khi bổ sung $NaHCO_3$ (3150 mg, 37,5 mmol). Tiếp tục khuấy trong 5 phút. Bổ sung DCM/ MeOH (100 mL, 90/10) và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Thu thập kết tủa bằng cách lọc. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM/ MeOH (100 mL, 90/10, 3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc. Đun sôi cặn thu được trong CH_3CN, rồi làm mát và thu thập kết tủa bằng cách lọc, sau đó làm khô để tạo hợp chất 405 thô (6,3 g, 251%) được sử dụng như trong bước tiếp theo. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z tìm được 501,1$[M+H]^+$.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 405 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số và thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết:

Ví dụ 406

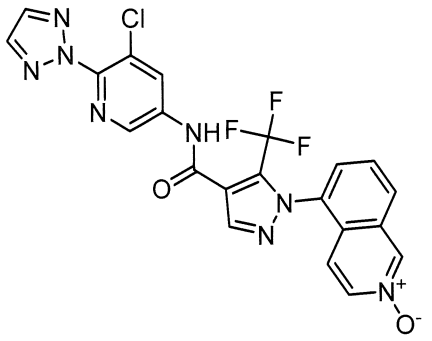
4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit, hợp chất 406



LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z tìm được 501,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 407

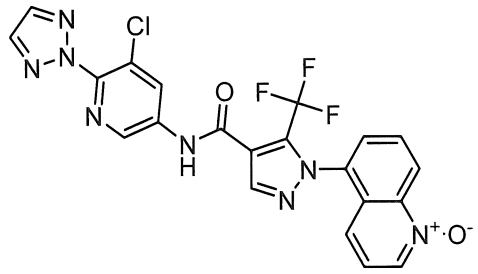
5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit, hợp chất 407



LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z tìm được 501,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 408

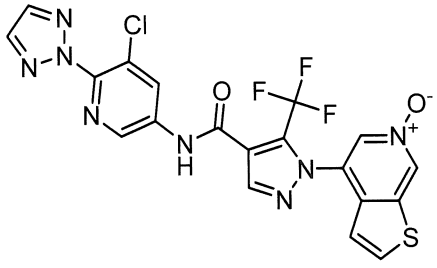
5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin 1-oxit, hợp chất 408



LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z tìm được 501,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 409

4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin 6-oxit, hợp chất 409

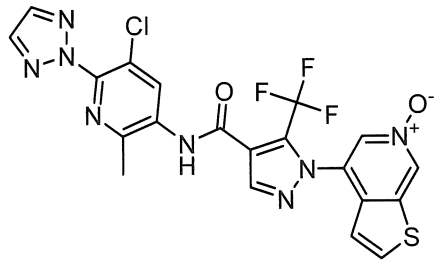


LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{10}ClF_3N_8O_2S$ 506, m/z tìm được 507$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,05 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 8,18 (d,

J=5,0 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 9,36 (s, 1 H),11,23 (s, 1 H).

Ví dụ 410

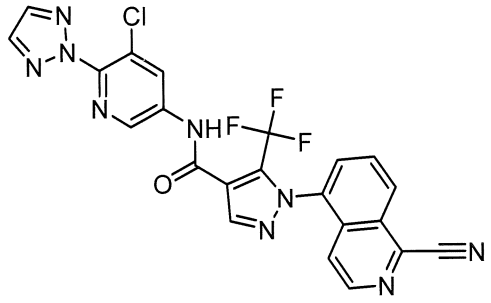
4-(4-((5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin 6-oxit, hợp chất 410



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{12}ClF_3N_8O_2S$ 520, m/z tìm được 521,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 411

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-xyanoisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 411



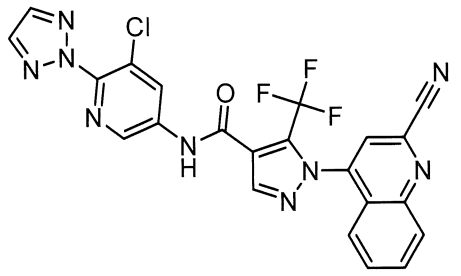
Hỗn hợp gồm 5-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin 2-oxit (501 mg, 1 mmol), trimetylsilyl

xyanua (119 mg, 1,2 mmol) và DBU (305 mg, 2 mmol trong THF(3 mL) được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được tách chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50 x150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN) để tạo hợp chất 411 (330 mg, 65%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1, m/z tìm được 510,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,50 (dd, *J*=5,7, 0,8 Hz, 1 H), 8,15 (dd, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,32 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,57 (dt, *J*=8,4, 0,9 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,81 - 8,84 (m, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,26 (br s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 411 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 412

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-xyanoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 412

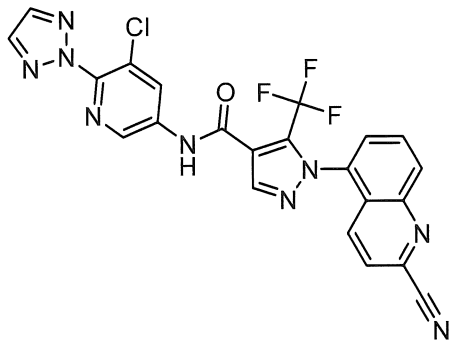


LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1, m/z tìm được 510,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,44 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,97

(ddd, *J*=8,3, 7,1, 0,8 Hz, 1 H), 8,12 (ddd, *J*=8,4, 7,2, 1,4 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,39 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ví dụ 413

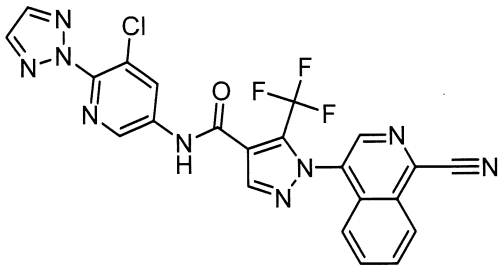
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-xyanoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 413



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1, m/z tìm được 510,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 8,14 - 8,19 (m, 3 H), 8,20 (s, 2 H), 8,44 - 8,51 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,20 (br s, 1 H).

Ví dụ 414

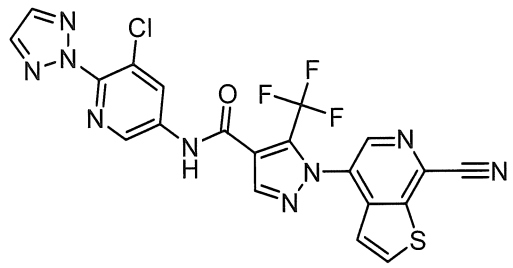
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-xyanoisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 414



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1, m/z tìm được 510,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 8,08 - 8,17 (m, 2 H), 8,20 (s, 2 H), 8,44 - 8,53 (m, 1 H), 8,68 - 8,74 (m, 2 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ví dụ 415

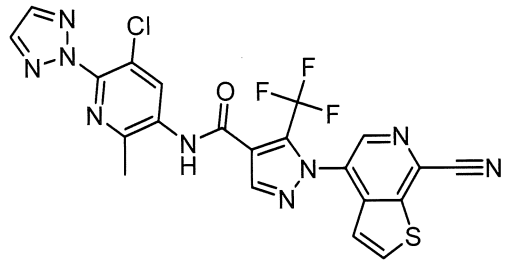
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyanothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 415



LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{20}H_9ClF_3N_9OS$ 515, m/z tìm được 516$[M+H]^+$.

Ví dụ 416

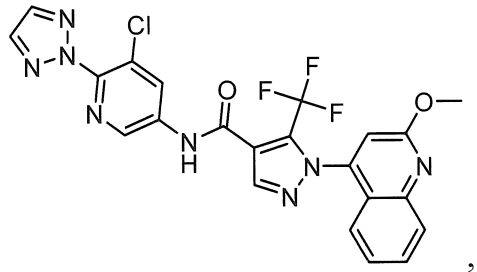
N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyanothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 416



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{11}ClF_3N_9OS$ 529, m/z tìm được 530[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 7,43 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,58 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H).

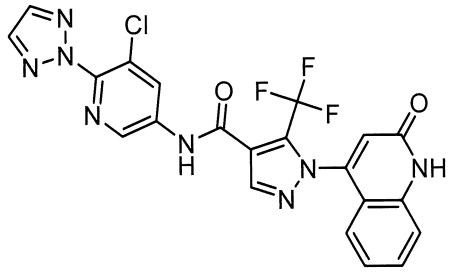
Ví dụ 417, Ví dụ 418, và Ví dụ 419

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metoxyquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 417



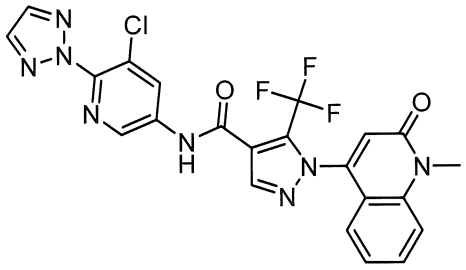
,

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 418



, và

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđroquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 419



Hỗn hợp gồm 4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)quinolin 1-oxit (501 mg, 1 mmol), tosylanhyđrit (980 mg, 3 mmol), Na_2CO_3 (318 mg, 3 mmol) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. DMF (10 mL) được bổ sung. Tosylanhyđrit (980 mg, 3 mmol) và Na_2CO_3 (318 mg, 3 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được tách chiết với etyl axetat (2x). Lớp hữu cơ được rửa với nước, được làm khô trên $MgSO_4$, và phần lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50 x 150 mm, pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN) để tạo hợp chất 418 (73 mg, 15%), hợp chất 419 (48 mg, 9 %), và hợp chất 417 (80 mg, 16%).

Hợp chất 418. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z tìm được 501,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,85 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,24 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,65 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 10,93 (br s, 1 H);

Hợp chất 419. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z tìm được 515,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,74 (s, 3 H), 6,89 (dd, *J*=8,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,34 (ddd, *J*=8,0, 7,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H), 7,77 - 7,81 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 11,24 (br s, 1 H);

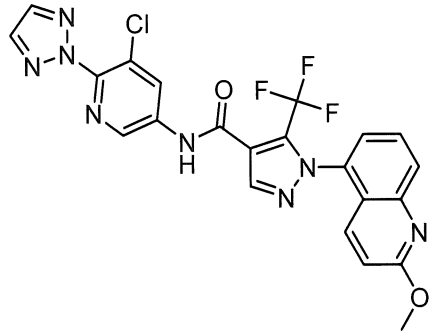
Hợp chất 417. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z tìm được 515,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,09 (s, 3 H), 7,15 (dd, *J*=8,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,56 (m, 2 H), 7,83 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,98

(d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 11,01 (br s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 417 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 420

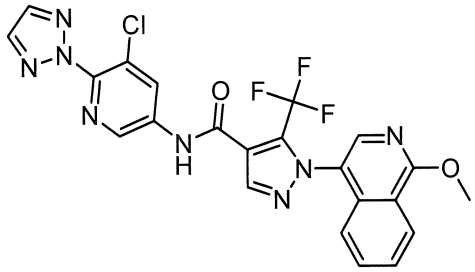
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metoxyquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 420



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z tìm được 515,1[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,05 (s, 3 H), 7,17 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 1 H), 8,08 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,25 (br s, 1 H).

Ví dụ 421

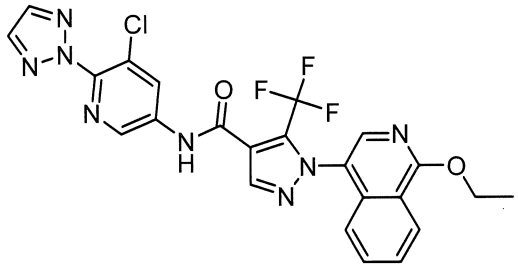
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-metoxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 421



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z tìm được 515,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 4,22 (d, *J*=1,2 Hz, 3 H), 7,13 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,95 (d, *J*=1,2 Hz, 2 H), 8,11 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,35 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,49 - 8,55 (m, 1 H), 8,73 - 8,79 (m, 1 H).

Ví dụ 422

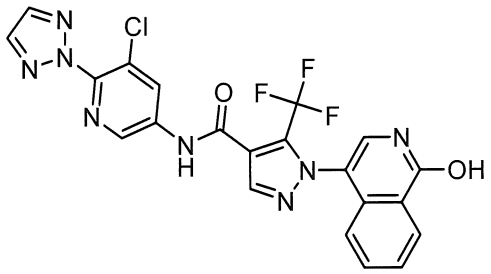
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-etoxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 422



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z tìm được 529,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 1,56 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 4,67 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 7,12 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,31 (br s, 1 H), 8,38 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,54 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

Ví dụ 448

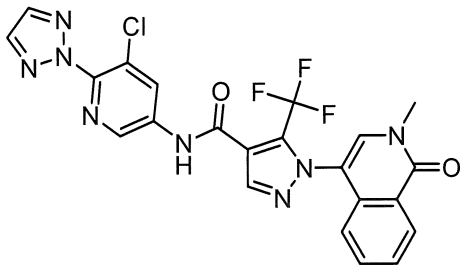
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-hyđroxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 448



N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (1000 mg, 1,9 mmol), iPrOH (30 mL) và HCl 37% trong nước (15 mL) được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và cặn được hòa tan trong 50 mL DCM. Dung dịch được đổ vào 50 mL nước. Hỗn hợp được tạo tính bazơ với Na_2CO_3 và được khuấy trong 15 phút. Các lớp được phân tách và lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: tỷ lệ DCM /MEOH là 5/95) để tạo hợp chất 448 (600 mg, 62%). LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z tìm được 501,1$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,78 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 - 7,82 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,29 (dd, J=8,1, 0,8 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,67 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 11,53 (br s, 1 H).

Ví dụ 423

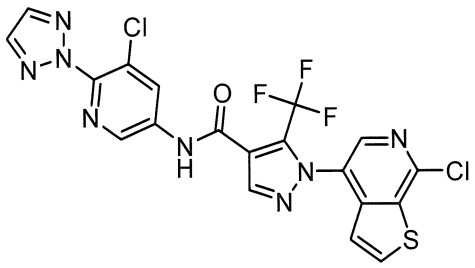
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-metyl-1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 423



N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-hyđroxyisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (190 mg, 0,307 mmol, độ tinh khiết 81%)) Cs_2CO_3 (100 mg, 0,307 mmol) và iođometan (43,6 mg, 0,307 mmol) trong DMA (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 20 mL nước. Hỗn hợp được tách chiết 3 lần với etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa với 20 mL nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và phần lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 50 x 150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN). Các phần cất tinh khiết được thu thập và cô đặc. Cặn được hòa tan trong nước và được tách chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được khuấy trong điisopropylete, chất rắn được thu thập bằng cách lọc, sau đó được làm khô để tạo hợp chất 423 (155 mg, 98%). LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z tìm được 515,1$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,60 (s, 3 H), 6,82 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,65 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,79 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,34 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,26 (br s, 1 H).

Ví dụ 424

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-clothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 424

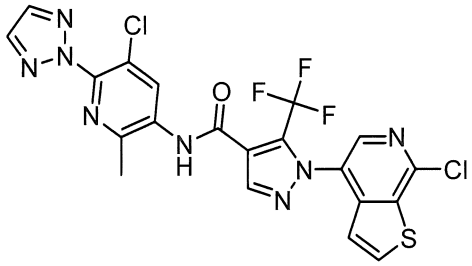


Hợp chất gồm 4-(4-((5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin 6-oxit (2900 mg, 5,72 mmol) và $POCl_3$ (100 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và được hòa tan trong 150 mL DCM. Dung dịch được bổ sung từng giọt vào 150 mL nước. Hỗn hợp được tạo tính bazơ với Na_2CO_3 và được khuấy trong 15 phút. Các lớp được phân tách và lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh qua silica gel (tỷ lệ DCM /MEOH là từ 2/98 đến 95/ 5) để tạo hợp chất thô (2,55 mg, 85%). Một phần hợp chất thô (150 mg) được tinh chế qua SFC điều chế (Pha tĩnh: Chiralpak Daicel IC 20 x 250 mm, pha động: CO_2, EtOH + 0,4 $iPrNH_2$) để tạo hợp chất 424 (104 mg). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_9Cl_2F_3N_8OS$ 524, m/z tìm được 525$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,45 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 424 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 426

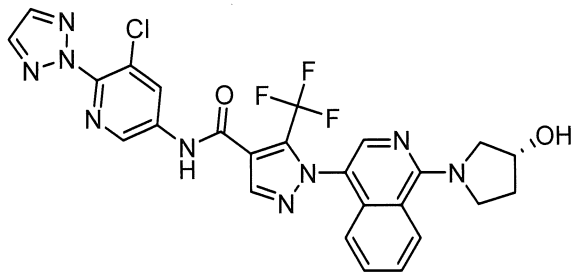
N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-clothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 426



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{11}Cl_2F_3N_8OS$ 538, m/z tìm được 539 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 7,31 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,43 - 8,49 (m, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 10,63 (br s, 1 H).

Ví dụ 427

(R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 427



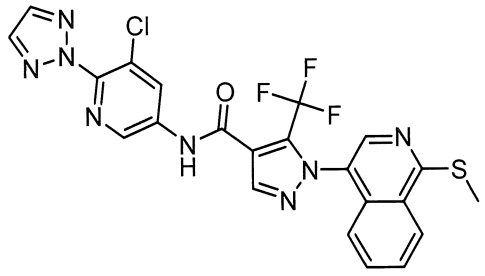
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-cloisoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (250 mg, 0,48 mmol), (R)-3-hyđroxypyroliđin (87 mg, 0,96 mmol) và Cs_2CO_3 (314 mg, 0,96 mmol) trong DMSO (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được tách chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và phần lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm,50 x150 mm, pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN) để tạo

hợp chất 427 (90 mg, 33%). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O_2$ 569,1, m/z tìm được 570,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 3,68 (br d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 3,85 (ddd, *J*=10,8, 7,9, 2,8 Hz, 1 H), 4,10 (br d, *J*=10,2 Hz, 2 H), 4,39 - 4,48 (m, 1 H), 5,04 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,58 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,71 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,43 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,50 (br s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,25 (br s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 427 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 429

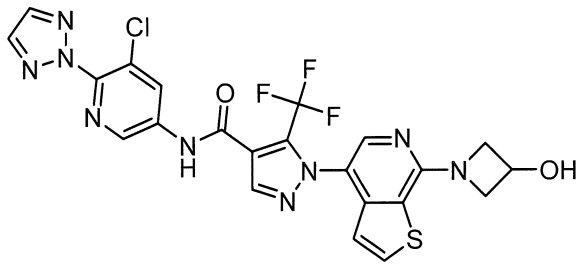
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(metylthio)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 429



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ 530,1, m/z tìm được 531,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,76 (s, 3 H), 7,21 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,34 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ví dụ 430

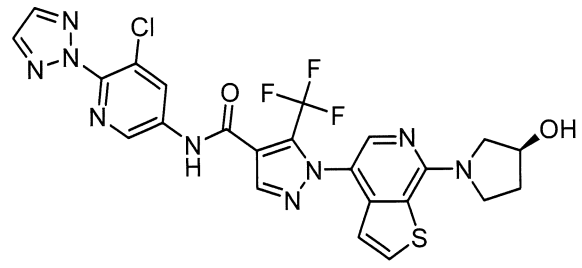
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 430



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{15}ClF_3N_9O_2S$ 561,1 m/z tìm được 562[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,12 (dd, *J*=9,3, 4,4 Hz, 2 H), 4,55 - 4,62 (m, 2 H), 4,67 (br d, *J*=6,2 Hz, 1 H), 5,82 (br s, 1 H), 6,94 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,14 (br s, 1 H).

Ví dụ 431

(S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 431

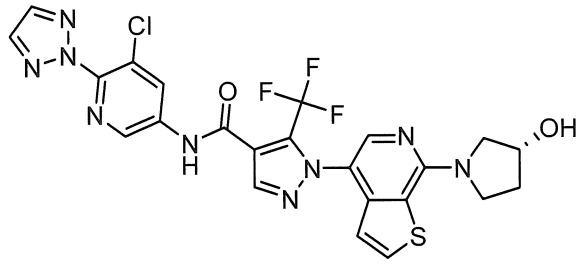


LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575 m/z tìm được 576 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 2,04 -

2,18 (m, 1 H), 3,82 (br d, *J*=11,0 Hz, 1 H), 3,90 - 4,06 (m, 3 H), 4,46 (br s, 1 H), 5,10 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,11 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,66 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,23 (br s, 1 H).

Ví dụ 432

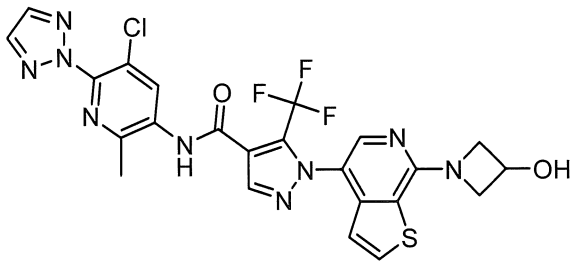
(R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 432



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575,1 m/z tìm được 576,1$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 2,04 - 2,21 (m, 1 H), 2,10 (m, *J*=13,0, 8,7, 8,7, 4,3 Hz, 1 H), 3,82 (br d, *J*=11,0 Hz, 1 H), 3,90 - 4,07 (m, 3 H), 4,46 (br s, 1 H), 5,10 (br d, *J*=2,8 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,11 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,21 (br s, 1 H).

Ví dụ 433

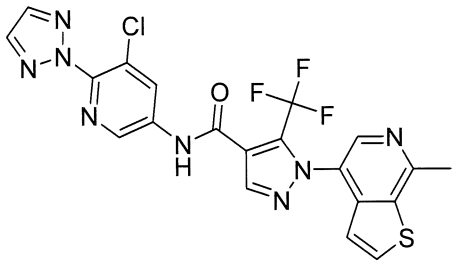
N-(5-clo-2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)thieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 433



LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575,1, m/z tìm được 576,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,33 (dd, *J*=10,4, 9,2 Hz, 1 H), 4,13 (br dd, *J*=8,5, 4,5 Hz, 2 H), 4,58 (br t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 4,65 - 4,73 (m, 1 H), 6,97 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

Ví dụ 434

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-metylthieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 434



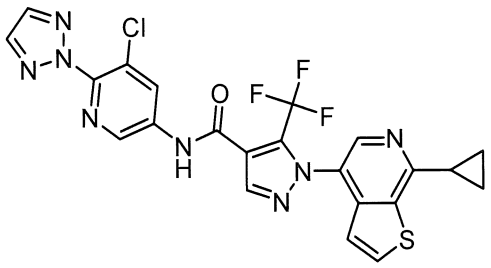
N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-clothieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (131 mg, 0.25 mmol), axit metylboronic (60 mg, 1 mmol) và K_3PO_4 (212 mg, 1 mmol) được tạo huyền phù trong đioxan (20 mL) và nước (3 mL). $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (20,5 mg, 0,025 mmol) được bổ sung và khí nitơ được sục qua hỗn hợp phản ứng trong 15 phút, rồi được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 20 mL nước, được tách chiết với etyl axetat (3x) và lớp hữu cơ được rửa với 10 mL nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung

dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế qua HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm, 30 x 150 mm, pha động: Dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, CH_3CN) để tạo hợp chất 434 (15 mg, 12%). LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{20}H_{12}ClF_3N_8OS$ 504,1, m/z tìm được 505,1 $[M+H]^+$.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 434 trên đây, với bước chọn và thay thế các thuốc thử phù hợp, nguyên vật liệu ban đầu, và các phương pháp tinh chế, và bước điều chỉnh nhiệt độ, thời gian phản ứng và các biến số hoặc thông số khác theo yêu cầu hoặc mong muốn, như những người có trình độ trong ngành đã biết.

Ví dụ 435

N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(7-xyclopropylthieno[2,3-c]pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 435



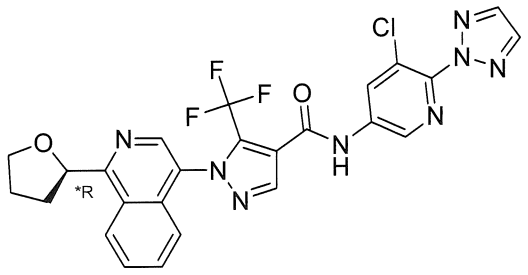
LCMS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ 530,1, m/z tìm được 531 $[M+H]^+$.

Các hợp chất sau được điều chế qua sự phân tách các chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng SFC điều chế (Pha tĩnh: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, pha động: CO_2, EtOH với trietylamin 0,1%). Các phần cất tinh khiết được thu thập, cô đặc và cặn được khuấy trong điisopropylete, chất rắn được thu thập bằng cách lọc, sau đó được làm khô để tạo chất đồng phân đối ảnh tinh khiết (các tâm lập thể được

phân bổ tùy ý).

Ví dụ 436

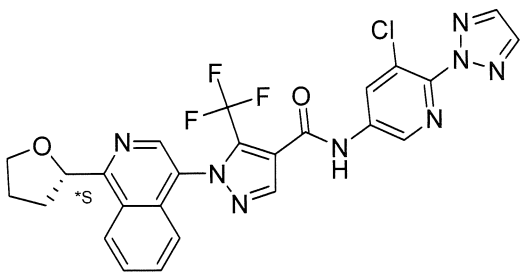
(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 436



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z tìm được 555,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,01 - 2,18 (m, 2 H), 2,31 - 2,43 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 1 H), 3,60 (spt, *J*=6,0 Hz, 1 H), 3,89 - 4,05 (m, 2 H), 5,82 (t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,83 - 7,89 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,61 - 8,66 (m, 2 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Ví dụ 437

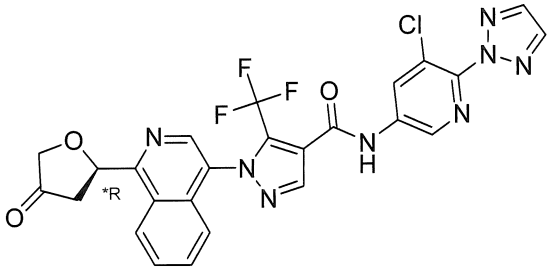
(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 437



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z tìm được 555,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,01 - 2,20 (m, 2 H), 2,31 - 2,42 (m, 1 H), 2,54 - 2,72 (m, 1 H), 3,55 - 3,68 (m, 1 H), 3,89 - 4,08 (m, 2 H), 5,82 (t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,83 - 7,89 (m, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,61 - 8,66 (m, 2 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Ví dụ 438

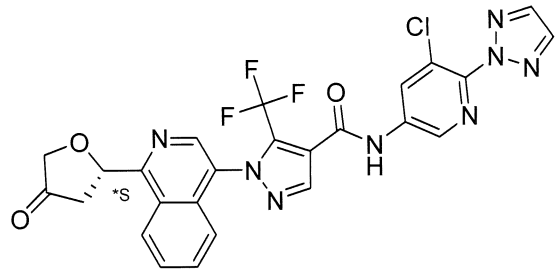
(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 438



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1, m/z tìm được 569 $[M+H]^+$.

Ví dụ 439

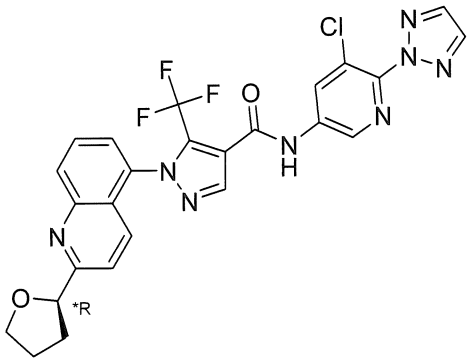
(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(4-oxotetrahyđrofuran-2-yl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 439



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1, m/z tìm được 569 $[M+H]^+$.

Ví dụ 440

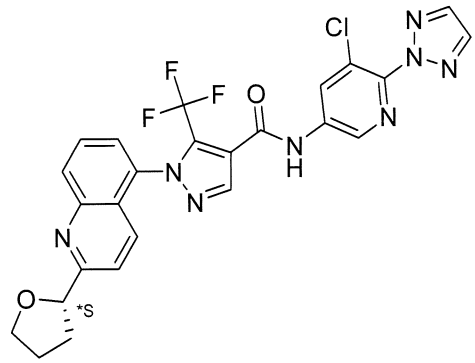
(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 440



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z tìm được 555,1$[M+H]^+$.

Ví dụ 441

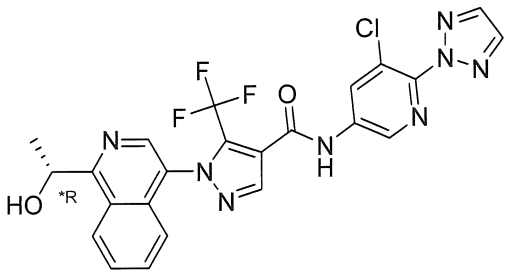
(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(2-(tetrahyđrofuran-2-yl)quinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 441



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z tìm được 555,2$[M+H]^+$.

Ví dụ 442

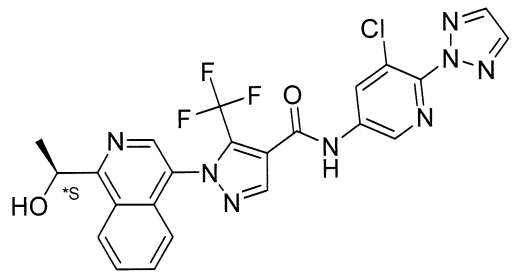
(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 442



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z tìm được 529,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 443

(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 443

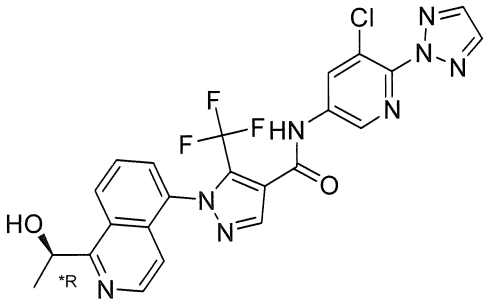


LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z tìm được

529,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 444

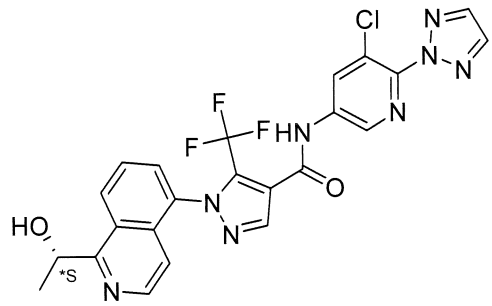
(*R)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 444



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z tìm được 529$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 5,52 - 5,74 (m, 2 H), 6,93 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 7,88 (m, J=8,5, 7,7 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,53 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,69 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 11,18 - 11,52 (m, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ví dụ 445

(*S)-N-(5-clo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyriđin-3-yl)-1-(1-(1-hyđroxyetyl)isoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit, hợp chất 445



LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z tìm được

529[M+H]$^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,52 - 5,74 (m, 2 H), 6,93 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 7,88 (m, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,53 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,18 - 11,52 (m, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Các ví dụ sinh học

Các xét nghiệm *trong ống nghiệm* bao gồm các xét nghiệm xác định hình thái tế bào, biểu hiện protein, và/hoặc hoạt tính gây độc tế bào, hoạt tính ức chế enzym, và/hoặc các hệ quả chức năng theo sau khi điều trị tế bào bằng các hợp chất của sáng chế. Các xét nghiệm *trong ống nghiệm* thay thế hoặc bổ sung có thể được sử dụng để định lượng khả năng chất ức chế liên kết với protein hoặc các phân tử axit nucleic trong tế bào.

Có thể đo sự liên kết chất ức chế bằng cách gắn nhãn đồng vị phóng xạ cho chất ức chế trước khi liên kết, phân lập phức chất ức chế/phân tử đích và xác định lượng chất đồng vị phóng xạ liên kết. Hoặc hay là ngoài ra, sự liên kết chất ức chế có thể được xác định bằng cách thực hiện thí nghiệm cạnh tranh, trong đó các chất ức chế mới được ủ với protein được tinh chế hoặc các axit nucleic liên kết với chất gắn kết phóng xạ đã biết. Các điều kiện chi tiết về các hệ thống ví dụ để xét nghiệm hợp chất có công thức (I) của sáng chế dưới dạng chất ức chế MALT1 được nêu trong các Ví dụ sinh học dưới đây.

Các xét nghiệm này là ví dụ và không nhằm hạn chế phạm vi của sáng chế. Chuyên gia có kinh nghiệm đánh giá cao các phương án cải biến được tạo từ các xét nghiệm thông thường để phát triển các xét nghiệm tương đương hoặc các xét nghiệm khác có thể được sử dụng để đánh giá hoạt tính tương ứng hoặc đặc trưng hóa các hợp chất và/hoặc các chế phẩm như đã được mô tả trong sáng chế.

Các xét nghiệm trong ống nghiệm

Ví dụ sinh học 1

Xét nghiệm proteaza hóa sinh MALT1

Hoạt tính proteaza MALT1 được đánh giá trong xét nghiệm *trong ống nghiệm* bằng cách sử dụng tetrapeptit dưới dạng chất nền và protein MALT1 đầy đủ chiều dài (Strep-MALT1(1-824)-His) được tinh chế từ các tế bào côn trùng bị nhiễm vi rút Baculo. LRSR tetrapeptit được ghép với AMC (7-amino-4-metylcoumarin) và cung cấp chất nền huỳnh quang, bị dập tắt cho proteaza MALT1 (SM Biochemicals). Việc phân tách AMC ra khỏi đơn phân arginin dẫn đến sự tăng huỳnh quang cumarin đo được ở 460 nm (kích thích tại 355 nm). Dung dịch đệm cuối bao gồm protein FL MALT1 10 nM, Ac-LRSR-AMC 200 µM, Tris 50 mM với pH 7,5, Xitrat 0,6 M, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, BSA 0,05% và DMSO 1,5%. Hợp chất thử nghiệm được cho vào ở mức 50 nL trong DMSO 100% cho mỗi lỗ của 384-Proxiplate đen (Perkin Elmer). Nồng độ của hợp chất thử nghiệm nằm trong khoảng 30 µM đến 0,5 nM sử dụng 11 bước pha loãng (1:3). Tín hiệu nền được đo từ các lỗ đối chứng chứa dung dịch đệm xét nghiệm mà không có enzym hoạt động như đối chứng thấp (LC). Các giá trị đối chứng cao (HC) được tạo bằng cách sử dụng phản ứng với enzym nhưng không xử lý hợp chất. Các hợp chất được ủ trước với enzym MALT1 trong 50 phút ở nhiệt độ phòng. Chất nền được bổ sung sau đó và huỳnh quang được đo trong Labsystems Fluoroskan với sự kích thích 355 nm và sự phát xạ 460 nm để xác định thời gian 0. Sau đó phản ứng được ủ trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng và huỳnh quang được đo. Để tính IC_{50}, thời điểm 0 được trừ khỏi thời điểm 4 giờ để chỉnh sửa khả năng tự phát huỳnh quang của hợp chất. Phản ứng enzym là tuyến tính trong khoảng thời gian ủ 4 giờ. Sự đặc trưng hóa chất nền Ac-LRSR-AMC đã xác định hằng số Michaelis K_M ở 200 µM.

Các giá trị IC_{50} được tính bằng công thức sau (đoạn mồi Z phải >0,5):

LC = Trung bình các giá trị đối chứng thấp

= Đối chứng thấp: Phản ứng không có tế bào

HC = Trung bình các giá trị đối chứng cao

= Đối chứng cao: Phản ứng với các tế bào không có hợp chất

%Tác dụng = 100-[(mẫu-LC) / (HC-LC) x 100]

%Đối chứng = (mẫu /HC) x 100

%Đối chứng tối thiểu = (mẫu-LC) / (HC-LC) x 100

Đường cong phù hợp nhất được khớp theo phương pháp tổng bình phương tối thiểu cho biểu đồ về %Đối chứng tối thiểu so với nồng độ hợp chất. Từ đây, có thể thu giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế gây ức chế 50%). Đồng thời thu được ước tính độ dốc của biểu đồ theo hệ số Hill.

Tính IC_{50}:

$$DỮ\ LIỆU_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + exp(HILL*(LCONC_i - IC50))} + \varepsilon_i$$

Với

UB = giới hạn trên

LB = giới hạn dưới

Được sử dụng trong "Lexis Dose Response Curve Fitting" (Khớp đường cong đáp ứng liều lượng Lexis) phiên bản 1.0. Kết quả dữ liệu được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2.

Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
1	0,389	227	1,148
2	0,012	228	1,122
3	0,191	229	1,122
4	0,200	230	1,072
5	0,214	231	0,891
6	0,091	232	0,891
7	0,041	233	0,871
8	0,013	234	0,851

Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
9	0,065	235	0,776
11	0,977	236	0,724
12	4,073	237	0,676
13	6,026	238	0,676
14	4,571	239	0,661
15	4,169	240	0,631
16	0,724	241	0,562
17	0,141	242	0,437
18	2,291	243	0,417
19	0,229	244	0,398
20	9,550	245	0,389
21	1,445	246	0,380
22	0,661	247	0,347
23	0,089	248	0,331
24	0,074	249	0,331
25	0,072	250	0,316
26	0,631	251	0,302
27	0,035	252	0,282
28	0,068	253	0,282
29	2,455	254	0,282
30	5,012	255	0,275
31	8,913	256	0,240
32	0,019	257	0,234
33	1,096	258	0,229
34	0,009	259	0,219
35	0,813	260	0,204
36	0,063	261	0,195
37	1,445	262	0,191
38	0,020	263	0,191
39	0,759	264	0,166
40	0,048	265	0,166
41	0,891	266	0,158
42	0,162	267	0,155

Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
43	0,060	268	0,155
44	0,083	269	0,155
45	0,398	270	0,145
46	0,056	271	0,145
47	0,011	272	0,145
48	0,631	273	0,145
49	0,155	274	0,141
50	0,020	275	0,138
51	0,045	276	0,138
52	0,035	277	0,132
53	0,100	278	0,129
54	0,275	279	0,126
55	0,182	280	0,126
56	0,257	281	0,123
57	0,043	282	0,123
58	0,141	283	0,123
59	0,031	284	0,120
60	11,482	285	0,112
61	0,102	286	0,110
62	0,059	287	0,095
63	0,295	288	0,095
64	1,148	289	0,091
65	0,060	290	0,081
66	0,069	291	0,081
67	2,042	292	0,079
68	0,151	293	0,076
69	0,060	294	0,076
70	0,479	295	0,074
71	1,585	296	0,072
72	0,407	297	0,251
73	0,724	298	1,349
74	0,372	299	0,105
75	27,542	300	4,169

Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
76	8,318	301	0,141
77	0,417	302	0,054
78	0,055	303	0,282
79	0,098	304	0,062
80	0,724	305	0,062
81	0,123	306	0,058
82	0,676	307	0,058
83	0,034	308	0,058
84	0,214	309	0,055
85	0,132	310	0,052
86	0,071	311	0,050
87	0,141	312	0,049
88	0,107	313	0,043
89	0,041	314	0,039
90	0,021	315	0,033
91	0,015	316	0,037
92	0,019	317	0,065
93	0,060	318	0,083
94	0,019	319	0,107
95	0,117	320	0,069
96	0,759	321	0,021
97	0,209	322	0,214
98	0,200	323	0,174
99	0,011	324	0,117
100	0,037	325	0,055
101	2,692	326	0,045
102	0,042	327	0,079
103	1,514	328	2,570
104	0,204	329	0,661
105	0,058	330	0,646
106	0,447	331	0,501
107	1,288	332	0,417
108	0,023	333	0,245

Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
109	0,010	334	0,417
110	0,019	335	0,174
111	0,010	336	0,214
112	0,017	337	0,141
113	0,011	338	0,058
114	0,011	339	0,117
115	0,012	340	0,209
116	0,015	341	0,025
117	0,013	342	0,115
118	0,015	343	0,020
119	0,013	344	1,230
120	0,030	345	0,093
121	0,022	346	0,275
122	0,013	347	0,933
123	0,013	348	0,195
124	0,020	349	13,490
125	0,013	350	1,259
126	0,015	351	0,068
127	0,015	352	0,044
128	0,016	353	0,115
129	0,016	354	0,052
130	0,017	355	0,010
131	0,017	356	0,123
132	0,019	357	0,977
133	0,019	358	0,019
134	0,020	359	0,028
135	0,021	360	2,692
136	0,021	361	12,303
137	0,023	362	0,138
138	0,023	363	26,303
139	0,023	364	0,098
140	0,024	365	0,060
141	0,025	366	8,913

Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
142	0,026	367	0,110
143	0,026	368	0,331
144	0,028	369	0,155
145	0,028	370	0,107
146	0,032	371	0,069
147	0,030	372	1,995
148	0,032	373	0,138
149	0,029	374	0,087
150	0,008	375	0,355
151	0,214	376	0,024
152	0,018	377	0,457
153	0,012	378	0,447
154	0,019	379	0,501
155	0,019	380	0,447
156	0,022	381	4,898
157	0,023	382	0,331
158	0,074	383	10,000
159	0,105	384	5,888
160	0,389	385	0,054
161	0,282	386	0,107
162	0,363	387	0,030
163	0,224	388	1,995
164	0,282	389	0,186
165	0,245	390	0,102
166	0,229	391	0,007
167	0,110	392	0,026
168	0,107	393	0,012
169	0,072	394	0,095
170	0,135	395	3,467
171	0,071	396	0,447
172	0,069	397	0,214
173	0,059	398	0,060
174	0,059	399	0,316

Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
175	0,047	400	0,209
176	0,045	401	0,056
177	0,044	402	0,178
178	0,042	403	0,871
179	0,042	404	0,091
180	0,026	405	0,044
181	0,038	406	0,076
182	0,035	407	0,021
183	0,035	408	0,112
184	0,032	409	2,291
185	0,018	410	0,071
186	0,380	411	0,033
187	0,178	412	0,022
188	0,115	413	0,288
189	0,078	414	0,019
190	0,170	415	0,054
191	0,036	416	2,570
192	0,025	417	0,174
193	0,041	418	0,550
194	0,076	419	0,015
195	0,324	420	0,010
196	3,162	421	0,020
197	0,015	422	0,011
198	0,026	423	0,054
199	0,110	424	0,072
200	0,040	425	0,389
201	0,028	426	0,013
202	0,051	427	0,009
203	0,162	428	0,011
204	0,035	429	0,030
205	0,195	430	0,013
206	1,738	431	0,017
207	0,331	432	0,098

Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Hợp chất số	MALT1_Hoạt tính hóa sinh (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
208	0,316	433	0,170
209	0,224	434	0,214
210	0,072	435	0,170
211	0,035	436	1,318
212	10,965	437	1,778
213	10,000	438	0,071
214	6,026	439	0,178
215	5,754	440	1,585
216	5,370	441	0,977
217	4,898	442	0,062
218	3,467	443	0,013
219	2,692	444	0,058
220	2,138	445	0,079
221	2,042	446	0,032
222	1,698	447	0,447
223	1,698	448	1,288
224	1,660	449	0,023
225	1,230	450	0,010
226	1,202		

Ví dụ sinh học 2

Sản xuất IL2 cảm ứng PMA trong tế bào Jurkat

Các tế bào Jurkat được duy trì trong môi trường RPMI 1640 hoàn chỉnh chứa huyết thanh thai bò 10%, HEPES 10 mM, 100 đơn vị/mL penixilin và 100 μg/mL streptomyxin. Trước khi xét nghiệm, các hợp chất được pha loãng tuần tự gấp 2 đến 4 lần trong DMSO. Thể tích 10 μL hợp chất được pha loãng DMSO trong mỗi lỗ còn được pha loãng trong 240 μL môi trường hoàn chỉnh RPMI1640. Các tế bào Jurkat được thu hoạch bằng cách ly tâm ở 1200 vòng/phút trong 5 phút, được rửa một lần với môi trường RPMI 1640 và được tạo huyền phù trong môi trường RPMI 1640 mới, hoàn chỉnh với nồng độ 1,25 x 10^6 tế bào/mL. Thể tích 160 uL tế bào Jurkat (2 x 10^5

cells) được gieo mầm trong mỗi lỗ của đĩa đáy phẳng 96 lỗ. Thể tích 20 uL hợp chất được pha loãng trong môi trường hoàn chỉnh RMPI 1640 được thêm vào mỗi lỗ và được ủ với tế bào Jurkat trong 30 phút ở 37°C trong tủ ủ CO_2 5%. Thể tích 20 µL PMA / Ionomycin được pha loãng (lần lượt là 81 nM / 1,3 uM, ebioscience, số danh mục 00-4970-93) trong môi trường hoàn chỉnh RMPI 1640 được thêm vào mỗi lỗ. Sau khi ủ ở 37°C trong tủ ủ CO_2 5% trong 20 giờ, các lớp bề mặt được thu hoạch. Nồng độ IL-2 được đánh giá bởi ELISA (IL2 Duoset, R&D Systems, số danh mục DY202). Cường độ đo màu ở 450 nm được đọc bằng đầu đọc đĩa Spectramax và được phân tích bằng phần mềm Softmax Pro Khả năng sống của tế bào được đánh giá bằng bộ kit Cell Titer Glo (Promega, số danh mục G7571) bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa Victor Luminescence (Victor 3V 4202938 của Perkin Elmer).
Kết quả dữ liệu được trình bày trong Bảng 3.

Ví dụ sinh học 3

Xét nghiệm Mesoscale IL6/IL10 người

Tín hiệu NF_KB điều hòa sự tiết nhiều cytokin, bao gồm IL6 và IL10. Sự tiết cytokin IL6 và IL10 bởi các tế bào TMD8 hoặc OCI-LY3 ABC-DLBCL được đo bằng xét nghiệm Mesoscale. Sự ức chế tín hiệu NF_KB bằng chất ức chế MALT1 hoặc BTK dẫn đến sự giảm tiết IL6/10.

Các tế bào TMD8 hoặc OCI-LY3 được nhân giống trong RPMI-1640 (Sigma Aldrich) được bổ sung huyết thanh thai bò 10% (HyClone), natri pyruvat 1 mM (Invitrogen), L-glutamin 2 mM (Sigma Aldrich) và PenStrep 1% (Sigma Aldrich). Số lần cấy chuyển tế bào không được vượt quá 30 lần. Các tế bào phải nằm trong khoảng 0,5 - 2,5 triệu tế bào trong 1 mL trong khi nuôi cấy và các tế bào phải được bổ sung beta-mercaptoentanol 50 µM mới 2-3 ngày một lần. Beta-mercaptoetanol không được sử dụng trong xét nghiệm Mesoscale.

Đối với xét nghiệm Mesoscale, 100.000 tế bào TMD8 hoặc OCI-LY3 được gieo mầm cho mỗi lỗ trong đĩa 96 lỗ màu đen có đáy trong (Corning #3904) và các hợp chất thử nghiệm được bổ sung trong 9 bước pha loãng (1:2) trong khoảng 15 µM đến 58,6

nM (nồng độ DMSO cuối 0,3%). Các lỗ đối chứng DMSO được sử dụng để xác định tín hiệu tối đa (Đối chứng cao (HC)). Sự xử lý bằng chất ức chế BTK RN486 trong khoảng liều từ 30 nM đến 131 pM (9 lần pha loãng với tỷ lệ 1:2) có vai trò như đối chứng dương để ức chế đường NF_KB và được sử dụng để xác định sự ức chế tối đa (đối chứng thấp (LC)). Các hợp chất và tế bào được ủ trong 24 giờ ở 37°C và CO_2 5% (thể tích xét nghiệm là 150 µL). Sau 24 giờ ủ 50 µL, lớp bề mặt được chuyển sang đĩa MSD (bộ kit V-Plex Proinflammation Panel 1 (người), Mesoscale (MSD)) và được ủ trong 2 giờ kèm lắc mạnh (600 vòng/phút) ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, các đĩa được rửa 3 lần với PBS + Tween-20 0,05% và dung dịch kháng thể phát hiện 25 µL (kháng thể IL6 & IL10 trong chất pha loãng 3 (MSD)) được bổ sung cho mỗi lỗ, sau đó ủ 2 giờ kèm lắc mạnh (600 vòng/phút) ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa 3 lần với PBS + Tween-20 0,05%, các đĩa được ủ với 2x dung dịch đệm đọc T 150 µL và được đọc trên SECTOR imager. Kết quả dữ liệu được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3.

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (µM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (µM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (µM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (µM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (µM)
1					0,31
2	0,052	0,028			0,059
3	0,219	0,138			0,16
4	0,339	0,214			0,36
5	0,282				0,14
6	0,112				0,023
7	0,166				0,13
8	0,032				0,0052
9	0,195				0,039
11	~13,5				0,68
16	1,479				
17	0,794				0,17
19	1,950				0,41

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
21	>15				
22	>15				1,86
23	0,107				0,81
24	0,093	0,129			0,74
25	0,174				0,21
26	0,575				0,79
27	0,105				
28	0,141				0,2
32	0,017	0,014			0,002
33	7,413	1,047			
34	~0,011	0,007			0,016
35	6,026	2,884			3,24
36	0,135	0,141			0,27
38	0,046	0,014			0,021
39	1,950	0,955			1,97
40	0,030	0,035			0,095
41	~2,09	0,851			0,30
42	0,117	~0,11			0,011
43	0,102	0,081			0,054
45	0,355	0,204			0,073
46	~0,046	0,032			0,022
47	~0,048	~0,01			0,009
48	~0,83	~2,14			0,45
49	~0,083	0,076			0,018
50	0,107	0,047			0,031
51	0,062	0,126			0,096
52	0,079	0,091			0,13
53	0,200	0,240			0,38
54	0,110	0,269			0,37
55	~0,093	0,195			0,13
56	0,490	0,275			

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
57	0,081	0,085			
58	0,331	0,288			
59	0,068	0,074			
61	0,263	0,224			
62	0,112	0,085			
63	2,042	1,445			
65	0,282	0,120			
66	0,331	0,132			
68	0,417	0,257			
69	0,058	0,063			
70	1,096	0,891			
72	0,851	1,380			
73	0,417	0,339			
74	1,380	1,380			
78	0,081	0,112			
79	~0,34	0,251			
81	0,135	0,138			
82	0,240	0,295			
83	0,032	0,043			
84	0,148	0,355			
85	0,095	0,120			
86	0,037	0,148			
87	0,251	0,324			
88	0,331	0,209			
89	0,074	0,095			
90	0,098	0,135			
91	0,151	0,155			
92	0,102	0,132			
93	0,447	0,501			
94	0,089	0,105			
95	0,646	0,302			

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
96	1,047	0,676			
97	0,575	0,257			
98	0,468	0,417			
99	0,068	0,047			
100	0,251	0,155			
102	0,110	0,186			
103	>15	>15			
104	>15	>15			
105	0,851	0,813			
106	1,259	0,617			
107	3,467	1,175			
108	>0,302	>0,302			
109			0,028	0,031	
110			0,025	0,024	
111			0,107	0,089	
112			0,115	0,098	
113			0,170	0,079	
114			0,034	0,029	
115	0,054	0,046	0,013	0,010	
116	0,013	0,025	0,018	0,018	
117			0,012	0,012	
118			0,017	0,012	
119			0,072	0,040	
120	0,102	0,085			
121			0,058	0,050	
122			0,052	0,056	
123	0,389	0,182			
124	0,021	0,015			
125			0,046	0,024	
126	0,021	0,043			
127			0,029	0,026	

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
128	0,095	0,105	0,027	0,036	
129	0,120	0,123	0,018	0,014	
130	0,214	0,166			
131	0,056	0,021			
132			0,141	0,095	
133	0,126	0,054			
134	0,058	0,046			
135			0,098	0,083	
136	0,045	0,031			
137	0,170	0,200	0,026	0,017	
138	0,245	0,126			
139			0,050	0,036	
140	0,072	0,028			
141	0,051	0,039			
142	0,107	0,017			
143	0,098	0,056			
144	0,052	0,049			
145	0,126	0,047			
146	0,331	0,132			
147	0,200	0,085			
148	0,105	0,112			
149	0,912	2,630			
150	0,457	0,178			
151	0,224	0,200			
152	0,110	0,100	0,034	0,040	
153	0,141	0,162	0,054	0,081	
154			0,098	0,095	
155			0,093	0,068	
156	2,512	2,344			
157			1,778	0,912	
158	>1,514	0,380			

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
159	>15,136	0,955			
160	0,095	0,093			
161	>15,136	>15,136			
162			0,437	0,309	
163			0,095	0,071	
164			1,660		
165			0,447	0,339	
166			0,457	0,479	
167			0,191	0,174	
168			0,123	0,044	
169			0,166	0,182	
170	0,339	0,112			
171	0,091	0,060			
172			0,204	0,158	
173	0,550	0,240			
174			0,251	0,112	
175	>3,02	0,204			
176			0,117	0,095	
177	0,933	0,363			
178			0,589	0,427	
179			0,288	0,174	
180			0,079	0,081	
181			0,141	0,110	
182	7,586	2,512			
183	6,607	2,138			
184	4,266	1,000			
185	0,186	0,162			
186			1,122	0,891	
187			0,162	0,112	
188	0,046	0,050			
189	0,107	0,063	0,039	0,027	

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
190			0,186	0,093	
191			0,022	0,013	
192			0,046	0,042	
193			0,117	0,079	
194	0,078	0,098	0,100	0,068	
195			0,107	0,071	
196			0,083	0,041	
197			0,123	0,085	
198			0,115	0,091	
199			0,295		
200			0,380	0,282	
201			0,117	0,120	
202	5,012	2,951			
203	5,623	2,692			
204	0,525	1,148			
205	>15,136	1,905			
206	6,166	3,890			
207			0,525	0,513	
208	>15,136	8,710			
209	1,479	1,122			
210			0,417	0,380	
211	1,660	2,291			
212	1,023	0,513			
213	>15,136	>15,136			
214	2,042	2,239			
215	12,303	2,089			
216	0,912	0,339			
217	0,537	0,269			
218	0,174	0,087			
219			0,102	0,126	
220	0,851	0,468			

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
221	0,331	0,331			
222	3,311	0,575			
223	0,759	1,175			
224	0,575	0,832			
225	0,407	0,794			
226	0,257	0,093			
227	6,457	0,550			
228	0,692	0,813			
229	0,912	0,331			
230	1,413	0,759			
231	0,724	0,851			
232			0,145	0,182	
233			0,331	0,240	
234	0,263	0,141			
235	0,708	1,122			
236	1,380	0,427	0,380	0,309	
237	0,275	0,182			
238	0,032	0,050	0,044	0,035	
239	0,324	0,562			
240	0,398	0,135			
241	0,049	0,069	0,051	0,037	
242			0,065	0,054	
243	0,363	0,339	0,120	0,129	
244	0,741	0,245	0,174	0,155	
245	0,708	0,141			
246			0,135	0,063	
247	>1,5136	1,778			
248	1,514	0,468			
249	0,148	0,148			
250			0,269	0,407	
251			2,188	2,239	

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
252			0,158	0,123	
253			>15,136	12,589	
254			0,081	0,079	
255			0,059	0,041	
256			0,257	0,240	
257	>3,2	0,646			
258	0,589	0,316			
259			0,145	0,151	
260	>3,02	>3,02	>3,02	>3,02	
261	0,794	0,479			
262			0,182	0,129	
263	>0,302	>0,302			
264	0,123	0,036			
265	>1,5136	0,120			
266			0,186	0,178	
267	0,035	0,056			
268	0,158	0,229	0,095	0,063	
269			0,083	0,085	
270			0,170	0,098	
271			0,112	0,095	
272			0,126	0,087	
273			0,085	0,066	
274			2,754	3,162	
275			0,240	0,234	
276			0,186	0,117	
277	0,170	0,095	0,089	0,087	
278			0,141	0,219	
279	3,715	2,754			
280	5,495	2,399			
281	2,570	3,020			
282			0,741	0,417	

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
283			0,851	0,550	
284			0,589	0,724	
285			0,229	0,204	
286			0,200	0,200	
287			0,229	0,234	
288			0,251	0,091	
289			0,132	0,123	
290			0,186	0,110	
291			0,110	0,100	
292			0,151	0,115	
293			0,447	0,251	
294			1,585	0,871	
295			1,259	0,724	
296			0,182	0,069	
297			0,135	0,115	
298			0,050	0,025	
299			0,537	0,309	
300			0,525	0,339	
301			0,501	0,417	
302			0,102	0,059	
303	0,234	0,174	0,251	0,275	
304	3,311	3,236			
305	>15,136	7,943			
306	>3,02	>3,02	>3,02	2,630	
307			0,447	0,427	
308			0,219	0,166	
309			0,151	0,117	
310			0,646	0,490	
311			0,034	0,037	
312	8,318	2,455			
313	7,244	4,169			

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
314			1,023	0,692	
315	0,447	0,339	0,095	0,132	
316			0,251	0,182	
317			0,072	0,066	
318			0,162	0,138	
319			0,020	0,018	
320			0,182	0,093	
321			0,066	0,049	
322	0,562	0,708	0,148	0,135	
323			0,195	0,141	
324			0,040	0,016	
325			0,646	0,794	
326			0,105	0,089	
327			0,129	0,100	
328			0,741	0,589	
329	1,660	1,445			
330			0,021	0,025	
331			0,309	0,339	
332			0,048	0,044	
333			0,155	0,123	
334			0,186	0,251	
335			0,132	0,060	
336			0,209	0,117	
337			0,209	0,182	
338			0,045	0,031	
339			0,107	0,087	
340			0,295	0,229	
341			0,479	0,389	
342			0,162	0,132	
343			0,069	0,037	
344			0,052	0,052	

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
345			0,079	0,058	
346			0,457	0,224	
347			0,043	0,031	
348			0,100	0,068	
349			0,079	0,060	
350			0,204	0,182	
351			0,078	0,046	
352			0,129	0,087	
353			0,692	0,537	
354			0,457	0,437	
355			0,912	0,407	
356			0,295	0,209	
357			0,015	0,015	
358			0,123	0,126	
359			0,098	0,091	
360			0,020	0,020	
361	1,259	0,617			
362	3,467	1,175			
363	>0,302	>0,302			
364			0,028	0,031	
365			0,025	0,024	
366			0,107	0,089	
367			0,115	0,098	
368			0,170	0,079	
369			0,034	0,029	
370	0,054	0,046	0,013	0,010	
371	0,013	0,025	0,018	0,018	
372			0,012	0,012	
373			0,017	0,012	
374			0,072	0,040	
375	0,102	0,085			

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
376			0,058	0,050	
377			0,052	0,056	
378	0,389	0,182			
379	0,021	0,015			
380			0,046	0,024	
381	0,021	0,043			
382			0,029	0,026	
383	0,095	0,105	0,027	0,036	
384	0,120	0,123	0,018	0,014	
385	0,214	0,166			
386	0,056	0,021			
387			0,141	0,095	
388	0,126	0,054			
389	0,058	0,046			
390			0,098	0,083	
391	0,045	0,031			
392	0,170	0,200	0,026	0,017	
393	0,245	0,126			
394			0,050	0,036	
395	0,072	0,028			
396	0,051	0,039			
397	0,107	0,017			
398	0,098	0,056			
399	0,052	0,049			
400	0,126	0,047			
401	0,331	0,132			
402	0,200	0,085			
403	0,105	0,112			
404	0,912	2,630			
405	0,457	0,178			
406	0,224	0,200			

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
407	0,110	0,100	0,034	0,040	
408	0,141	0,162	0,054	0,081	
409			0,098	0,095	
410			0,093	0,068	
411	2,512	2,344			
412			1,778	0,912	
413	>1,514	0,380			
414	>15,136	0,955			
415	0,095	0,093			
416	>15,136	>15,136			
417			0,437	0,309	
418			0,095	0,071	
419			1,660		
420			0,447	0,339	
421			0,457	0,479	
422			0,191	0,174	
423			0,123	0,044	
424			0,166	0,182	
425	0,339	0,112			
426	0,091	0,060			
427			0,204	0,158	
428	0,550	0,240			
429			0,251	0,112	
430	>3,02	0,204			
431			0,117	0,095	
432	0,933	0,363			
433			0,589	0,427	
434			0,288	0,174	
435			0,079	0,081	
436			0,141	0,110	
437	7,586	2,512			

Hợp chất số	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (TMD-8) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL6 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Xét nghiệm Mesoscale IL10 người (OCI-LY3) IC50 (μM)	Sản xuất IL-2 người trong Jurkat PMA IC50 (μM)
438	6,607	2,138			
439	4,266	1,000			
440	0,186	0,162			
441			1,122	0,891	
442			0,162	0,112	
443	0,046	0,050			
444	0,107	0,063	0,039	0,027	
445			0,186	0,093	
446			0,022	0,013	
447			0,046	0,042	
448			0,117	0,079	
449	0,078	0,098	0,100	0,068	
450			0,107	0,071	

Ví dụ sinh học 4

Xét nghiệm tăng sinh

Để đánh giá tác dụng chống tăng sinh, các hợp chất thử nghiệm ức chế MALT1 được thử nghiệm trong xét nghiệm tăng sinh 4 ngày sử dụng 3 dòng tế bào DLBCL khác nhau. 2 dòng tế bào ABC-DLBCL với các đột biến hoạt hóa trong đường NF_KB cổ điển được đánh giá (OCI-Ly3 (các đột biến CARD11, MYD88 & A20), TMD8 (các đột biến CD79B & MYD88), thường nhạy với sự ức chế đường NF_KB. Dòng tế bào GCB-DLBCL (OCI-Ly7), chưa cho thấy là có tín hiệu NF_KB hoạt hóa, có vai trò như một đối chứng âm để loại trừ các hợp chất có tác dụng gây độc tế bào tổng thể.

Các tế bào OCI-Ly3 được nhân giống trong RPMI-1640 (Sigma Aldrich) được bổ sung huyết thanh thai bò 10% (HyClone), L-glutamin 2 mM (Sigma Aldrich) và PenStrep 1% (Sigma Aldrich). Các tế bào TMD8 được nhân giống trong RPMI-1640

(Sigma Aldrich) được bổ sung huyết thanh thai bò 10% (HyClone), natri pyruvat 1 mM (Invitrogen), L-glutamin 2 mM (Sigma Aldrich) và PenStrep 1% (Sigma Aldrich). Các tế bào phải nằm trong khoảng 0,5 - 2,5 triệu tế bào trong 1 mL trong khi nuôi cấy và các tế bào phải được bổ sung beta-mercaptoentanol 50 µM mới 2-3 ngày một lần. Beta-mercaptoetanol không được sử dụng trong xét nghiệm tăng sinh. Các tế bào OCI-Ly7 được nhân giống trong IMDM (ThermoFisher) được bổ sung huyết thanh thai bò 10% (HyClone), L-glutamin 2 mM (Sigma Aldrich) và Gentamycin 50 µg/mL. Số lần cấy chuyển tế bào không được vượt quá 30 lần (các tế bào OCI-Ly3 với số lần cấy chuyển dưới 10 lần được sử dụng).

Để đánh giá tác dụng kháng tăng sinh tế bào, 400 nL hợp chất thử nghiệm được phát hiện trên mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ (Costar, số danh mục 3904). 10.000 tế bào TMD8, 10.000 tế bào OCI-Ly3 hoặc 2.000 tế bào OCI-Ly7 được gieo mầm trong môi trường 100 µL cho mỗi lỗ và được ủ trong 4 ngày ở 37°C và CO_2 5%. Số lượng tế bào cho vào đĩa được chọn dựa trên đường cong tăng trưởng để đảm bảo sự tăng trưởng tế bào tuyến tính. Sau 4 ngày ủ, thuốc thử CellTiterGLO 50 µL (Promega) được bổ sung vào mỗi lỗ và sự phát quang được đo trên Envision sau 10 phút ủ ở nhiệt độ phòng.

Các giá trị IC_{50} được tính bằng công thức sau (đoạn mồi Z phải >0,5):

LC = trung bình các giá trị đối chứng thấp

= Đối chứng thấp: Phản ứng không có tế bào

HC = Trung bình các giá trị đối chứng cao

= Đối chứng cao: Phản ứng với các tế bào không có hợp chất

%Tác dụng = 100 - (mẫu-LC) / (HC-LC) x 100

%Đối chứng = (mẫu /HC) x 100

%Đối chứng tối thiểu = (mẫu-LC) / (HC-LC) x 100

Đường cong phù hợp nhất được khớp theo phương pháp tổng bình phương tối thiểu

cho biểu đồ về %Đối chứng so với nồng độ hợp chất. Từ đây, có thể thu giá trị IC50 (nồng độ ức chế gây độc tế bào 50%). Đồng thời thu được ước tính độ dốc của biểu đồ theo hệ số Hill.

Tính IC_{50}:

$$DỮ\ LIỆU_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + exp(HILL*(LCONC_i - IC50))} + \varepsilon_i$$

Với

UB = giới hạn trên

LB = giới hạn dưới

Kết quả dữ liệu được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4.

Hợp chất số	Kháng tăng sinh: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Kháng tăng sinh: TMD-8 IC50 (μM)
2	0,42	13,80
3	~2,88	9,55
4	~0,50	~15,85
5	~0,78	>20
6	0,62	9,33
7	0,43	~14,13
8	0,11	~7,59
9	~2,40	10,72
11	~9,55	12,59
16	0,58	10,72
17	~4,37	9,33
19	1,10	>20
21	~12,88	>20
22	~0,31	16,98
23	3,39	8,32
24	~1,95	~10

Hợp chất số	Kháng tăng sinh: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Kháng tăng sinh: TMD-8 IC50 (μM)
25	3,31	~14,13
26	4,79	8,71
27	1,95	13,80
28	1,51	6,61
32	0,11	4,90
33	>20	>20
34	~0,22	~12,02
35	10,72	10,96
36	1,91	7,94
38	1,15	3,80
39	~1,12	14,45
40	0,15	6,17
41	1,58	>20
42	0,56	6,17
43	~0,26	4,68
45	0,34	~9,33
46	0,63	9,33
47	~0,19	8,13
48	0,30	16,22
49	0,41	5,01
50	0,09	7,08
51	0,20	~6,61
52	0,21	5,01
53	1,07	~13,49
54	0,46	8,71
55	0,54	5,25

Hợp chất số	Kháng tăng sinh: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Kháng tăng sinh: TMD-8 IC50 (μM)
56	0,54	>20
57	0,22	~8,91
58	0,50	4,47
59	0,14	6,76
61	1,26	~14,12
62	0,23	10,00
63	~1,15	>7,94
65	0,26	10,23
66	0,81	~8,71
68	0,37	~19,05
69	0,43	~16,22
70	~1,35	~13,81
72	1,66	>20
73	1,95	~11,48
74	2,45	>20
78	~0,49	7,59
79	~2,34	8,32
81	~1,35	11,48
82	~1,58	6,31
83	0,51	~8,32
84	1,7	>20
85	1,66	>20
86	0,78	~11,22
87	1,7	~13,80
88	1,35	~12,02
89	0,74	>20

Hợp chất số	Kháng tăng sinh: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Kháng tăng sinh: TMD-8 IC50 (μM)
90	0,52	~3,89
95	3,8	~7,94
96	7,08	~15,49
97	3,47	~5,89
98	5,75	~10,96
99	0,65	~3,24
100	1,95	~5,25
108	1,122	1,660
109	>19,953	>19,953
110	0,220	1,445
111	0,284	3,311
112	0,966	6,310
113	0,912	13,804
114	0,193	2,692
115	1,212	19,953
116	0,344	6,918
117	0,211	1,585
118	0,158	0,832
119	0,193	0,355
120	0,325	1,950
121	0,692	1,905
122	0,132	0,162
123	0,395	0,501
124	0,593	0,977
125	0,285	1,023
126	0,135	0,794

Hợp chất số	Kháng tăng sinh: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Kháng tăng sinh: TMD-8 IC50 (μM)
127	0,432	11,220
128	0,188	
129	0,179	2,455
130	0,417	3,467
131	0,265	2,630
132	0,571	7,762
133	0,273	3,311
134	1,015	19,953
135	1,308	3,090
136	0,414	2,291
137	0,819	2,399
138	0,447	2,512
139	0,275	1,413
140	1,166	5,370
141	0,505	6,026
142	0,380	0,832
143	0,423	9,550
144	0,482	2,570
145	0,626	4,571
146	0,337	1,023
147	0,966	11,482
148	0,692	3,802
149	0,759	4,365
150	0,282	>7,943
152	0,411	3,802
153	0,265	3,802

Hợp chất số	Kháng tăng sinh: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Kháng tăng sinh: TMD-8 IC50 (μM)
154	0,395	2,239
155	0,302	1,380
156	0,776	5,248
157	1,269	7,079
158	0,567	4,571
167	1,023	4,571
169	1,751	8,913
172	0,504	4,786
173	1,728	2,692
174	0,804	1,698
175	1,084	1,230
176	1,594	>19,953
177	1,711	6,607
178	2,802	>19,953
179	0,763	1,950
181	1,496	>7,943
182	3,144	5,248
183	3,569	>19,953
184	0,585	6,026
191	0,866	0,912
192	0,593	4,571
193	0,521	3,631
197	0,295	7,413
198	0,641	3,020
200	1,388	7,413
201	0,782	3,631

Hợp chất số	Kháng tăng sinh: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Kháng tăng sinh: TMD-8 IC50 (μM)
202	1,357	2,344
204	1,718	5,888
221	0,912	2,570
302	0,692	0,955
306	0,540	1,514
308	0,617	4,571
310	1,269	
311	2,317	3,548
312	0,516	0,501
313	0,939	7,943
314	0,631	1,862
315	1,084	6,761
316	1,454	3,090
326	0,881	3,236
338	1,148	1,445
376	1,072	1,445
385	0,837	1,514
387	0,692	2,188
391	0,505	0,676
405	0,513	4,365
411	0,486	0,871
418	0,464	3,631
419	1,116	5,754
425	0,905	10,965
446	1,065	>19,953
447	0,313	2,188

Hợp chất số	Kháng tăng sinh: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Kháng tăng sinh: TMD-8 IC50 (μM)
448	0,550	5,623
450	0,295	2,818

Ví dụ sinh học 5

Nghiên cứu về hiệu quả kháng khối u

Các tế bào khối u của bệnh ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán ở người OCI-Ly3 (DSMZ, số danh mục ACC 761) được duy trì trong ống nghiệm trong môi trường RPMI được bổ sung huyết thanh thai bò không hoạt hóa do nhiệt (10% thể tích/thể tích) và 2 mM L-glutamin 200 mM ở 37°C trong áp suất không khí có CO_2 5%. Các tế bào có thể được nuôi cấy lần hai một cách đều đặn một lần một tuần. Các tế bào phát triển trong pha tăng trưởng cấp số mũ được thu hoạch và đếm, và huyền phù tế bào được pha loãng với tỷ lệ 1:1 trong Matrigel™ (Yếu tố tăng trưởng qua màng nền giảm Corning Matrigel™) để cấy truyền tế bào khối u.

Chuột đực NSG (NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ) có thể được cấy dưới da các tế bào OCI-Ly3 ($10x10^6$ tế bào với tỷ lệ 1:1 môi trường:Matrigel™ với thể tích 200 μL) ở vùng bẹn của mỗi con vật. Ngày cấy truyền tế bào khối u có thể được gọi là ngày 0. Số đo khối u có thể được theo dõi hai lần mỗi tuần bắt đầu sau khi cấy ghép 7 ngày, đến khi thể tích khối u trung bình nằm trong khoảng 169±42 mm^3, vào thời điểm này chuột được chọn ngẫu nhiên theo thể tích khối u vào trong nhóm điều trị. Có thể cho sử dụng hợp chất hoặc chất mang bằng đường uống theo cân nặng (5 mL/kg) một hoặc hai lần mỗi ngày đến khi kết thúc nghiên cứu. Số đo khối u và cân nặng được ghi lại hai lần mỗi tuần.

Điểm cuối của nghiên cứu là sự ức chế tăng trưởng khối u, gánh nặng khối u tối đa (kích thước từng khối u bằng 10% cân nặng), và cân nặng giảm hơn hơn 20% cân nặng khi bắt đầu điều trị. Sự thay đổi cân nặng theo phần trăm được tính bằng công thức: Thay đổi cân nặng = [(C-I)/I] x 100, trong đó C là cân nặng hiện tại và I là cân

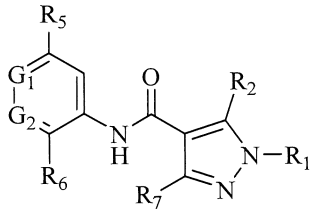
nặng khi bắt đầu điều trị. Kích thước khối u có thể được đo hai lần mỗi tuần theo hai chiều bằng thước kẹp và thể tích được thể hiện bằng mm^3 theo công thức: $V=0,5axb^2$ trong đó a và b lần lượt là đường kính dài và ngắn của khối u. Sự thoái hóa khối u hoàn toàn (CR) được định nghĩa là các khối u giảm xuống dưới giới hạn xúc chẩn (20 mm^3). Sự thoái hóa khối u từng phần (PR) được định nghĩa là các khối u giảm xuống ít nhất một nửa so với thể tích khối u ban đầu. Thời gian tối thiểu của CR hoặc PR trong 3 lần đo khối u liên tiếp hoặc nhiều hơn là cần thiết để CR hoặc PR được coi là ổn định.

Số liệu thống kê tóm tắt, bao gồm số trung bình và sai số chuẩn trung bình (SEM), về sự chênh lệch thể tích khối u theo thể tích khối u trong mỗi nhóm tại mỗi thời điểm được trình bày trong các bảng nghiên cứu tương ứng. Phân tích thống kê về sự chênh lệch thể tích khối u trong các nhóm được đánh giá bằng cách thử nghiệm đo lặp lại ANOVA hai chiều, tiếp theo là hậu thử nghiệm Tukey, sử dụng GraphPad Prism phiên bản 6.

Với những đặc tả trên đây giải thích các nguyên lý của sáng chế, kèm theo các ví dụ minh họa, cần hiểu rằng việc thực hành sáng chế sẽ bao gồm tất cả những phương án điều chỉnh, phương án thích ứng và/hoặc phương án cải biến thường gặp thuộc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây cũng như các điểm yêu cầu bảo hộ tương đương.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 là 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl hoặc 1-hyđroxyisoquinolin-5-yl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4}alkyl, 1-metoxy-etyl, điflometyl, flo, clo, bromo, xyano, và triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, C_{1-4}alkyl, flo, clo, bromo, metylcarbonyl, metylthio, metylsulfinyl, và metansulfonyl; hoặc, khi G_1 là N, R_3 còn được chọn từ C_{1-4}alkoxycarbonyl;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) hyđro, khi G_2 là N;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) (4-aminobutyl)aminocarbonyl;

vi) (4-amino)butoxy;

vii) metoxycarbonyl;

viii) (*E*)- (4-aminobut-1-en-1-yl-aminocarbonyl; và

ix) điflometoxy;

R_5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hyđro, clo, flo, bromo, metoxy, metylsulfonyl, xyano, C_{1-4}alkyl, etynyl, triflometyl, hyđroxyetyl,

metylcarbonyl, metylsulfinyl metylthio, và 1,1-difloetyl;

R_6 là hyđro, C_{1-4}alkyl, flo, 2-metoxy-etoxy, clo, xyano, hoặc triflometyl;

R_7 là hyđro hoặc flo;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, bromo, clo, và triflometyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R_2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, và triflometyl.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R_2 là triflometyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, metylcarbonyl, metylthio, metylsulfinyl, metansulfonyl, và clo; hoặc, khi G_1 là N, R_3 còn được chọn từ C_{1-4}alkoxycarbonyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, và clo.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó G_2 là N hoặc C(R_3), và trong đó R_3 là clo.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó G_2 là N.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) hyđro, khi G_2 là N;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) (4-aminobutyl)aminocarbonyl;

vi) (4-amino)butoxy; và

vii) metoxycarbonyl.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) hyđro, khi G_2 là N;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) (4-amino)butoxy; và

vi) metoxycarbonyl.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 được chọn từ nhóm bao gồm

i) metoxy; và

ii) metoxycarbonyl.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 là hyđro, clo, flo, bromo, xyano, metyl, etyl, hoặc triflometyl.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_5 là hyđro, clo, bromo, xyano, hoặc triflometyl.

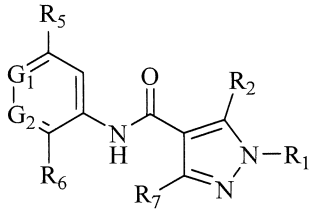
14. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_5 là hyđro, clo, bromo, hoặc xyano.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R_5 là hyđro, clo, hoặc xyano.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_6 là hyđro hoặc metyl.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_7 là hyđro.

18. Hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 là 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl hoặc 1-hyđroxyisoquinolin-5-yl;

R_2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, bromo, clo, và triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, metylcarbonyl, metylthio, metylsulfinyl, metansulfonyl và clo; hoặc, khi G_1 là N, R_3 còn được chọn từ C_{1-4}alkoxycarbonyl;

R_4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm

i) hyđro, khi G_2 là N;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) carboxy;

vi) (4-aminobutyl)aminocarbonyl;

vii) (4-amino)butoxy; và

viii) metoxycarbonyl;

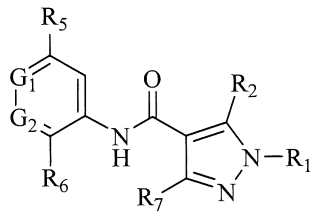
R_5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hyđro, clo, flo, bromo, xyano, metyl, etyl, hoặc triflometyl;

R_6 là hyđro, hoặc metyl; và

R_7 là hyđro;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

19. Hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 là 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl hoặc 1-hyđroxyisoquinolin-5-yl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, và triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, và clo;

R_4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm

i) hyđro, khi G_2 là N;

ii) C_{1-4}alkoxy;

iii) xyano;

iv) xyclopropyloxy;

v) (4-amino)butoxy; và

vi) metoxycarbonyl;

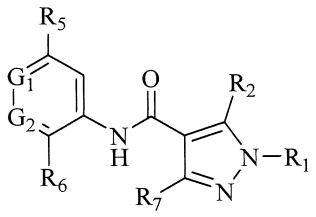
R_5 là hyđro, clo, flo, bromo, và xyano;

R_6 là hyđro, hoặc metyl; và

R_7 là hyđro;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

20. Hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

R_1 là 1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl hoặc 1-hyđroxyisoquinolin-5-yl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, xyano, và triflometyl;

G_1 là N hoặc C(R_4);

G_2 là N hoặc C(R_3); sao cho chỉ một trong G_1 và G_2 là N trong hợp chất bất kỳ;

R_3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm triflometyl, xyano, và clo;

R_4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm

i) metoxy; và

ii) metoxycarbonyl;

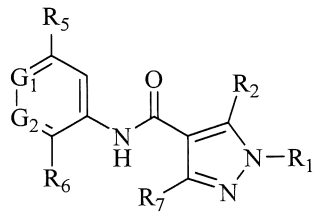
R_5 là hyđro, clo, và xyano;

R_6 là hyđro, hoặc metyl; và

R_7 là hyđro;

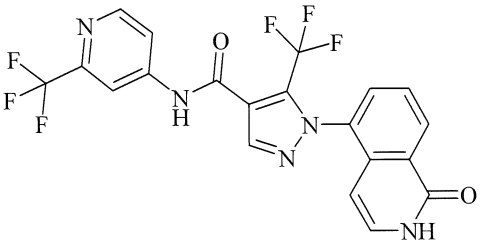
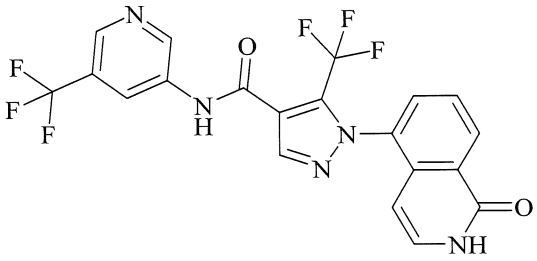
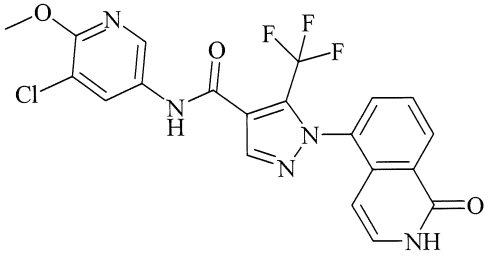
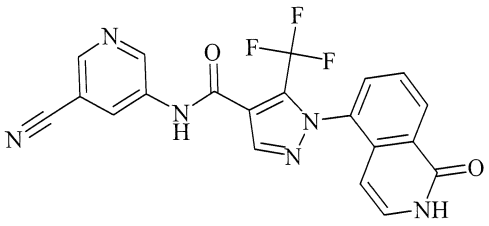
hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

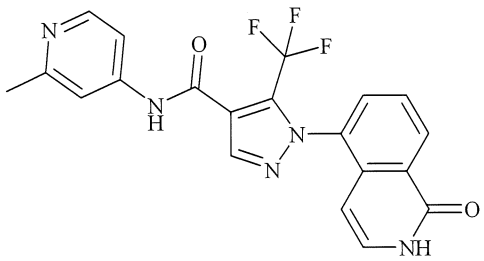
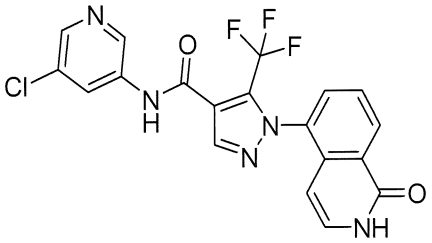
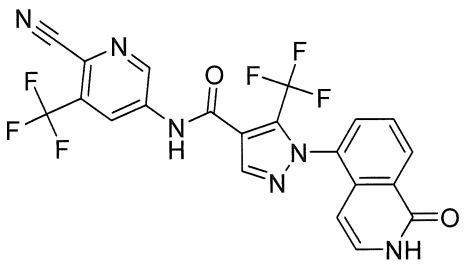
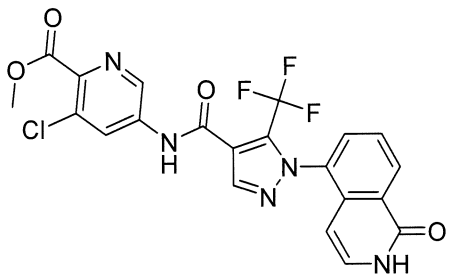
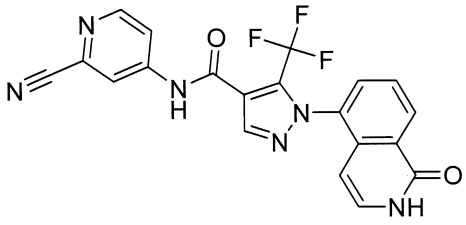
21. Hợp chất có công thức (I)

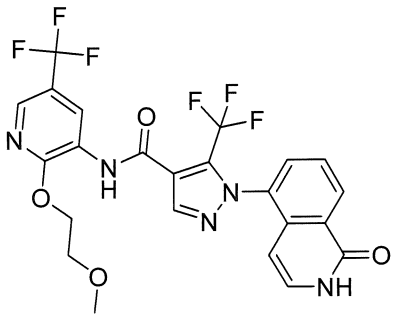


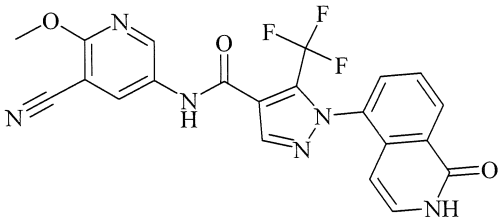
Công thức (I)

được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất số và cấu trúc	Tên hợp chất
158 	1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
167 	1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
345 	N-(5-clo-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
346 	N-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

347		N-(2-metylpyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
353		N-(5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
354		N-(6-xyano-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
355		metyl 3-clo-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat
356		N-(2-xyanopyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

357  N-(2-(2-metoxyetoxy)-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit; và

428  N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

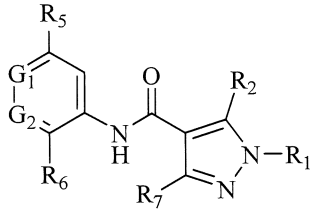
hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

22. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 1, 2-11, 12-20 hoặc 21 và ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và chất pha loãng dược dụng.

23. Dược phẩm theo điểm 22, trong đó dược phẩm là dạng bào chế rắn dùng đường uống.

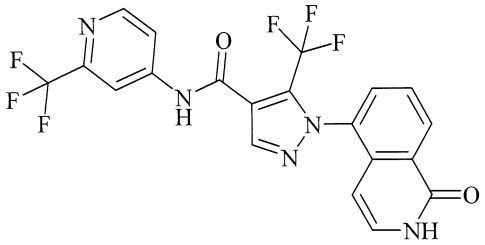
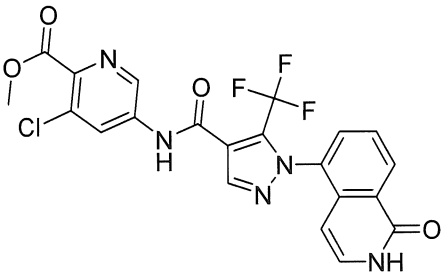
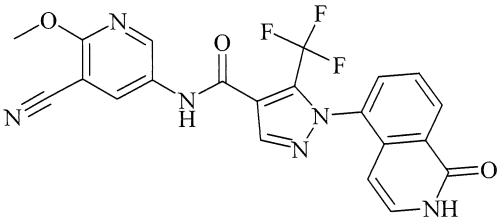
24. Dược phẩm theo điểm 22, trong đó dược phẩm là xi-rô, cồn ngọt hoặc huyền phù.

25. Hợp chất có công thức (I)



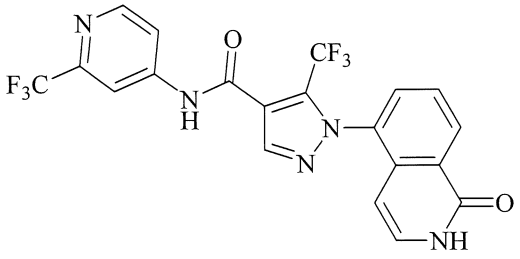
Công thức (I)

được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất số và cấu trúc	Tên hợp chất
158 	1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
355 	metyl 3-clo-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinat
428 	N-(5-xyano-6-metoxypyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

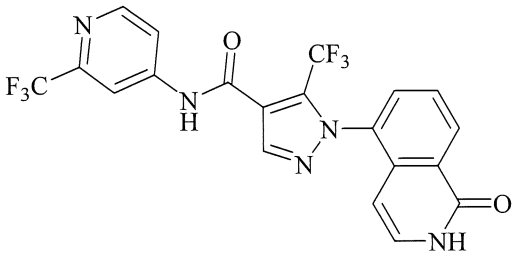
hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

26. Hợp chất mà là



hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược dụng của chúng.

27. Dạng tinh thể của hợp chất



trong đó dạng tinh thể là hydrat, tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh ở 8,4, 12,7, 13,3 và 16,7 độ hai theta 0,2 độ hai theta.

28. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 25, 26, hoặc 27 và ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và chất pha loãng dược dụng.

29. Dược phẩm theo điểm 28, trong đó dược phẩm là dạng bào chế rắn dùng đường uống.

30. Dược phẩm theo điểm 28, trong đó dược phẩm là xi-rô, cồn ngọt hoặc huyền phù.

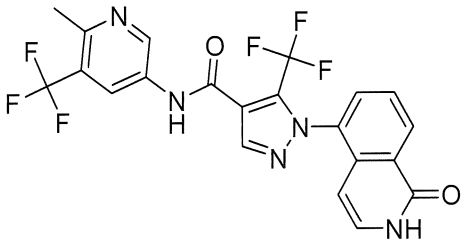
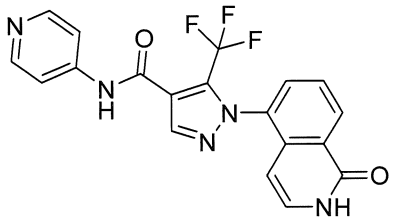
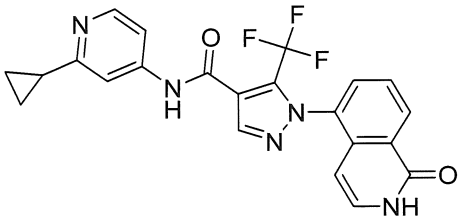
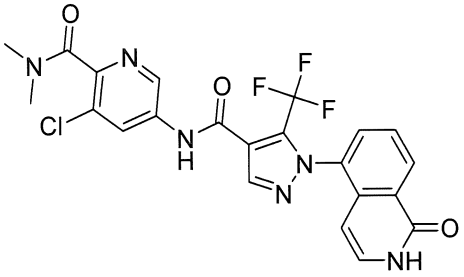
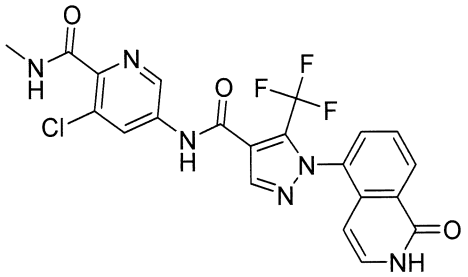
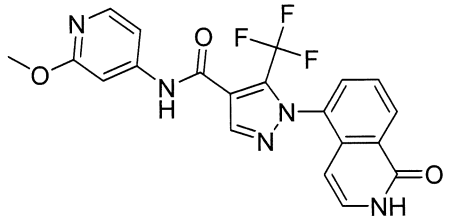
31. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 27 và ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và chất pha loãng dược dụng.

32. Dược phẩm theo điểm 31, trong đó dược phẩm là dạng bào chế rắn dùng đường uống.

33. Dược phẩm theo điểm 31, trong đó dược phẩm là xi-rô, cồn ngọt hoặc huyền phù.

34. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất số và cấu trúc	Tên hợp chất

348		N-(6-metyl-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
349		1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-N-(pyriđin-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
350		N-(2-xyclopropylpyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
351		3-clo-N,N-đimetyl-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit
352		3-clo-N-metyl-5-(1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamiđo)picolinamit
360		N-(2-metoxypyriđin-4-yl)-1-(1-oxo-1,2-đihyđroisoquinolin-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng muối dược

dụng của chúng.

35. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 34 và ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược dược dụng, và chất pha loãng dược dụng.

36. Dược phẩm theo điểm 35, trong đó dược phẩm là dạng bào chế rắn dùng đường uống.

37. Dược phẩm theo điểm 35, trong đó dược phẩm là xi-rô, cồn ngọt hoặc huyền phù.