(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) **1-0041055**

(51)[8] **C07D 471/04**; A61K 31/4375; A61K 31/444; A61K 31/4709; A61K 31/497; C07D 519/00; A61K 45/06; A61P 11/00; A61P 9/10; A61K 31/437; A61K 31/506

(13) **B**

(21) 1-2018-05184
(22) 08/05/2017
(86) PCT/EP2017/060900 08/05/2017
(87) WO2017/194459 16/11/2017
(30) EP16168809.8 09/05/2016 EP
(45) 25/09/2024 438
(43) 25/04/2019 373A
(73) 1. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany
2. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

(72) BIBER, Nicole (DE); BROCKSCHNIEDER, Damian (DE); GERICKE, Kersten Matthias (DE); KÖLLING, Florian (DE); LUSTIG, Klemens (DE); MEDING, Jörg (DE); MEIER, Heinrich (DE); NEUBAUER, Thomas (DE); SCHÄFER, Martina (DE); TIMMERMANN, Andreas (DE); ZUBOV, Dmitry (RU); TERJUNG, Carsten (DE); LINDNER, Niels (DE); BADOCK, Volker (DE); MOOSMAYER, Dieter (DE); MIYATAKE ONDOZABAL, Hideki (ES); MOORE, Stephen (GB); SCHULZ, Alexander (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 5,6,7,8-TETRAHYDRO[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PYRIDIN-3(2H)-ON ĐƯỢC THẾ VÀ 2,5,6,7-TETRAHYDRO-3H-PYROLO[2,1-C][1,2,4]TRIAZOL-3-ON, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CÁC HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CÁC HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on và 2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on, đến các quy trình điều chế các hợp chất này, và đến thuốc chứa các hợp chất này. Các hợp chất này là hữu ích để điều trị và/hoặc phòng bệnh, và để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn viêm phổi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on và 2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on, đến các quy trình điều chế các hợp chất này, và việc sử dụng các hợp chất này riêng rẽ hoặc ở dạng kết hợp, để điều trị và/hoặc phòng bệnh, và sử dụng chúng để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn viêm phổi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Enzym prolyl endopeptidaza (PREP, prolyl oligopetidaza, PE, POP) là proteaza serin phân tách các peptit thành các đoạn có chiều dài 30 axit amin trên axit amin prolin [Moriyama et al., *J. Biochem.* 1988, 104:112-117]. PREP được biểu hiện và tiết chủ yếu trong các cơ quan và mô, bởi các tế bào bao gồm tế bào bạch cầu và tế bào biểu mô. Sự giải phóng tăng lên khi tiếp xúc với các chất gây viêm, kích thích [Szul et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016, 54:359-369]. Trong khi PREP trong hệ thần kinh trung ương liên quan đến sự phân hủy các chất truyền dẫn thần kinh peptit, PREP trong toàn bộ ngoại vi, bao gồm trong phổi, là enzym mà tách các sản phẩm phân hủy collagen, ngoài những thứ khác, trong các quy trình thoái hóa và viêm. Vì nồng độ cao của prolin và glyxin trong trình tự axit amin của collagen, các tripeptit có trình tự prolin-glyxin-prolin (PGP) được tạo trong đó bằng việc phân hủy các đoạn collagen [Weathington et al., *Nat. Med.* 2006, 12:317-323]. Nồng độ PGP tăng cao đáng kể đã được mô tả trong nước bọt từ các bệnh nhân mắc rối loạn phổi viêm mạn tính, như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD) hoặc xơ nang (bệnh nhày nhớt, CF) [O'Reilly et al., Respir. Res. 2009, 10:38 doi:10,1186/1465-9921-10-38; Gaggar et al., *J. Immunol.* 2008, 180:5662-5669]. PGP, được sản xuất bởi PREP, là chemokine cho các bạch cầu hạt trung tính (gọi ngắn gọn là bạch cầu trung tính), có nghĩa là PGP dẫn đến sự di trú của các bạch cầu trung tính vào mô có nồng độ PGP tăng. Có các chất chỉ điểm mà cơ chế của việc thu hút các bạch cầu trung tính dựa trên sự kích thích trực tiếp của các bạch cầu trung tính thông qua các thụ thể nhạy PGP trên màng tế bào bạch cầu trung tính (ví dụ, CXCR1, CXCR2) hoặc được dẫn đến một cách gián tiếp thông qua việc giải phóng của các chemokin khác, ví dụ, các interleukin (ví dụ, interleukin-8, CXCL8), bằng các tế bào khác

(ví dụ các đại thực bào, các tế bào biểu mô). Hiệu quả của chemokin của PGP trên các bạch cầu trung tính đã được chứng minh lại in vitro và in vivo [Weathington et al., *Nat. Med.* 2006, 12:317-323; De Kruijf et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2010, 643:29-33; Overbeek et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 668:428-434; Braber et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 668:443-449]. Trong thử nghiệm với động vật, hiệu quả của PGP đã được loại bỏi bằng cách thêm tripeptit bổ trợ (threonine-arginine-threonine, RTR) và bằng cách dùng chất phong bế thụ thể CXCR2. Việc dùng lặp lại PGP đối với phổi của chuột nhắt đã được thể hiện là có thể thúc đẩy bệnh tràn khí phổi. Ngoài ra, khói thuốc lá làm tăng nồng độ PGP ở phổi chuột nhắt tiếp xúc với khói thuốc lá. Việc dùng đồng thời RTR trung hòa PGP có thể loại trừ các tác dụng do khói thuốc gây ra nêu trên đây [Braber et al., *Eur J. Pharmacol.* 2011, 668:443-449; Braber et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Pysiol.* 2011, 300:L255-L265].

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic obstructive pulmonary disease - COPD) là bệnh phổi liên quan đến viêm phế quản mạn tính, bệnh khó thở, ho và khạc đờm, và với sự suy mô phổi (bệnh tràn khí phổi). Chức năng phổi bị giới hạn tăng lên do sự thay đổi do tắc nghẽn ở cuống phổi và là kết quả của sự mất mô phổi chức năng do rối loạn tiến triển. Sự căng quá mức của phổi là hậu quả thông thường của việc hít thở gặp trở ngại.

Nguyên nhân phổ biến nhất là sự phát bệnh COPD là do hít khói thuốc lá mạn tính. Ngoài ra, trên quy mô toàn cầu, với sự khác biệt của các khu vực, 10% đến 40% bệnh nhân phát triển COPD mà không do khói thuốc lá có khả năng là do sự phơi nhiễm với chất độc trong môi trường, ví dụ khói từ than hoặc gỗ hoặc khí thải diesel [Salvi, *Clin. Chest Med.* 2014, 35:17-27].

Hiện nay, chỉ có thể điều trị triệu chứng của COPD. Các bệnh nhân COPD ban đầu nhận thuốc làm giãn phế quản để dễ thở hơn. Việc sử dụng các thuốc ức chế viêm cho đến nay là đã được giới hạn.

Cùng với các triệu chứng mạn tính được mô tả, các bệnh nhân COPD thường chịu sự khởi phát cấp tính của các thoái hóa giới hạn thời gian ở tình trạng sức khỏe, mà bị làm suy yếu trong bất kỳ trường hợp nào, và các tình trạng này yêu cầu sự điều trị bổ sung [Ewig, *Klinikarzt* 2013, 42:182-187]. Việc điều trị của các giai đoạn bệnh này, được đề cập đến là các gia tăng cấp tính hiện nay đã được giới hạn đối với việc dùng oxy và các corticosteroit được dùng toàn thân.

Trong thử nghiệm COPD lâm sàng, được thể hiện rằng roflumilast (chất ức chế PDE4 kháng viêm) dẫn đến sự giảm nồng độ PGP trong nước bọt và huyết thanh của các bệnh nhân COPD được điều trị [Wells et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015, 192:934-942].

Các nồng độ PGP tiền viêm tăng lên đã được mô tả bổ sung, trong số các yếu tố khác, ở phổi sốc (hội chứng hô hấp cấp tính, ARDS) và trong tổn thương màng sừng đối với mắt [Hahn et al., *Sci. Adv.* 2015, 1: e1500175; Pfister et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998, 39:1744-1750]. Cũng trong bản mô tả này, tác dụng tiền viêm của PGP đưa ra, dẫn đến trước tiên là tính thấm của các mạch tăng lên, và tiếp theo, như đã mô tả trên đây, làm tăng sự tuyển mộ các bạch cầu trung tính (tăng bạch cầu trung tính) và do đó sự trạng viêm tăng lên. Vì sự tạo thành PGP trong các quy trình viêm có liên quan trực tiếp đến sự phá hủy mô, và PGP đến lượt nó lại thúc đẩy viêm, sự liên quan của PGP trong các quy trình viêm mạn tính tự duy trì là có thể xảy ra. Sự đề cập cụ thể nên được đưa ra trong bản mô tả này về COPD và sự nghiêm trọng cấp tính của COPD (AE-COPD), là dựa trên sự viêm mạn tính [Russell et al., *Curr Opin Pilm Med.* 2016, 22:91-99; Anzueto, *Eur. Respir. Rev.* 2010, 19:113-118]. Nhưng cũng có các rối loạn viêm mạn tính khác và các rối loạn hàn gắn thương tổn của phổi và các mô, các cơ quan khác, ví dụ da, mắt, mạch máu, mô liên kết, xương và hệ cơ, mà cũng có thể có lợi từ sự giảm nồng độ PGP là kết quả của việc ức chế PREP.

Các lĩnh vực sử dụng tiềm năng của các chất ức chế PREP là các quá trình bệnh lý cấp tính và mạn tính liên quan đến PREP hoặc sản phẩm của PREP. Vì hiệu quả kháng viêm này của các chất ức chế PREP có khả năng không can thiệp một cách trực tiếp vào chức năng của hệ miễn dịch, và do đó có khả năng không có hiệu quả ức chế miễn dịch được mong đợi, một ưu điểm của sự ức chế PREP có thể là tác dụng phụ ít hơn có thể xảy ra liên quan đến vấn đề này ở các bệnh nhân được xử lý hơn là các nguyên tắc hoạt động điều biến miễn dịch thông thường. Vì PGP được tạo từ các đoạn collagen bằng enzym PREP được biểu hiện là yếu tố cấu tạo, đó là có mặt theo cách không đổi, và sự sản xuất PGP do đó không được kiểm soát hoặc điều chỉnh bởi hệ thống miễn dịch, được mong đợi rằng tác dụng ức chế viêm cũng có thể xảy ra ở các bệnh nhân về mặt corticosteroit bị giảm, ví dụ do việc kháng. Sự kháng corticosteroit được mô tả, cụ thể là ở các bệnh nhân COPD, ở các pha ổn định ngoài sự nghiêm trọng cấp tính. Ngoài ra, hiệu quả bổ sung hoặc hiệp đồng của tổ hợp với corticosteroit cũng được mong đợi trong sự kiện rằng

các corticosteroit là hoàn toàn hữu hiệu, và trong sự kiện rằng hiệu quả của chúng được giới hạn hoặc thường bị giảm. Tổ hợp với các cơ chế hoạt động gây viêm khác là cũng khả thi.

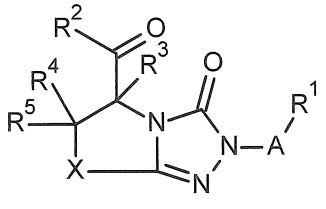
Do PGP, mà sự tạo thành PGP được ngăn chặn bởi sự ức chế PREP, có thể đóng vai trò chủ đạo trong quá trình viêm ở tất cả các rối loạn với các yếu tố gây viêm và sự tham gia của collagen hoặc các đoạn của nó, sự ức chế PREP có thể có hiệu quả tích cực ở nhiều chứng rối loạn như rối loạn tự miễn, rối loạn viêm mạn tính như rối loạn thấp khớp, các sự kiện lây nhiễm, các quá trình thoái hóa (da, cơ quan, xương, hệ cơ).

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế là việc nhận diện và tạo ra hợp chất mới có khối lượng phân tử thấp mà hoạt động làm chất ức chế hiệu lực của enzym prolyl endopeptidaza (PREP, prolyl oligopeptidaza, PE, POP), và, trong sự kiện của quá trình thoái hóa do viêm hoặc bệnh lý cấp tính hoặc mạn tính, thông qua việc làm giảm sự sản xuất PGP phụ thuộc PREP, đặc biệt là giảm sự tuyển mộ các bạch cầu hạt trung tính trong các cơ quan, đặc biệt là ở phổi.

Đơn WO2006052962A2 mô tả các triazol ba vòng để kiểm soát các rối loạn xảy ra thông qua sự ức chế integrin. Các 1,2-Dihydro-3H-indazol-3-on làm các chất ức chế NOX để kiểm soát các bệnh như COPD, Alzheimer's, các rối loạn viêm hoặc xơ hóa đã biết từ WO2011062864A2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

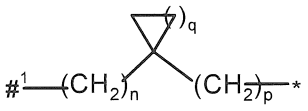
trong đó:

A là $(C_1\text{-}C_4)$-alkylen hoặc CD_2,

trong đó $(C_1\text{-}C_4)$-alkylen có thể được thế bằng hydroxyl và $(C_1\text{-}C_4)$-alkoxy và lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

hoặc

là nhóm có công thức:



trong đó

n là 0 hoặc 1,

p là 0 hoặc 1,

q là 1 hoặc 2,

trong đó

#[1] đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

* đánh dấu liên kết với R^1,

X là $-CR^6R^7-$, $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$, $\#^2-CR^6=CR^8-**$ hoặc $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-CR^{10}R^{11}-**$,

trong đó $\#^2$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro, flo, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, triflometoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

R^7 là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế lên đến 5 phần tử thế bằng flo

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl hoặc vòng xyclopentyl,

hoặc

R^6 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl hoặc vòng xyclopentyl,

R^8 là hydro, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, flo, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

R^9 là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế lên đến 5 phần tử thế bằng flo

hoặc

R^8 và R^9 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl hoặc vòng xyclopentyl,

hoặc

R^7 và R^9 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl hoặc vòng xyclopentyl,

R^{10} là hydro, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, flo, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

R^{11} là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế lên đến 5 phần tử thế bằng flo

hoặc

R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl hoặc vòng xyclopentyl,

R^1 là (C_3-C_7)-xycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

trong đó (C_3-C_7)-xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, triflometyl, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkoxy,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

trong đó phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, monoflometoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, (C_3-C_5)-xycloalkylaminocarbonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphanyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonyl, (C_1-

C_4)-alkylsulphonimidoyl, (C_1-C_4)-xycloalkylsulphonyl, aminosulphonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphinyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

hoặc

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-heteroxyclyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-heteroxyclyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, phenyl, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, (C_3-C_5)-xycloalkylaminocarbonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphanyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonimidoyl, (C_1-C_4)-xycloalkylsulphonyl, aminosulphonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphinyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó phenyl có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

hoặc

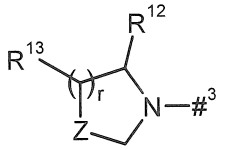
trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có thể được ngưng tụ vào (C_3-C_7)-xycloalkyl hoặc (C_3-C_7)-heteroxyclyl,

trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-heteroxyclyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của carbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là O, NR^{18}, S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$,

trong đó

R^{14A} là hydro, halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, diflometoxy, triflometoxy hoặc 2,2,2-trifloetoxy,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng hydroxyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

R^{14B} là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế lên đến 5 phần tử thế bằng flo

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

R^{18} là hydro hoặc metyl,

R^{12} là hydro, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, axetyl hoặc formyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng hydroxyl hoặc lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

trong đó axetyl có thể được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

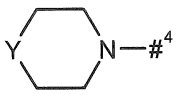
trong đó vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro,

hoặc

là nhóm có công thức:



trong đó

$\#^4$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của carbonyl,

Y là NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, oxy hoặc lưu huỳnh,

trong đó

R^{15} là hydro hoặc metyl,

R^{16A} là hydro hoặc metyl,

R^{16B} là hydro hoặc metyl,

R^3 là hydro hoặc $(C_1$-$C_4)$-alkyl,

R^4 là hydro, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkoxy, flo, hydroxyl, mono-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino hoặc di-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino,

trong đó $(C_1$-$C_4)$-alkyl có thể được thế bằng $(C_1$-$C_4)$-alkoxy, hydroxyl, mono-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino hoặc di-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino và lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

R^5 là hydro hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế lên đến 5 phần tử thế bằng flo

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl hoặc vòng xyclopentyl,

và muối, solvat và solvat của muối của hợp chất có công thức (I).

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1: Ví dụ 237 trong phức hợp với PREP của lợn.

Fig. 2: Ví dụ 358 trong phức hợp với PREP của lợn.

Fig. 3: Ví dụ 454 trong phức hợp với PREP của lợn.

Fig. 4: Ví dụ 108 trong phức hợp với PREP của lợn.

Fig. 5: Ví dụ 113 trong phức hợp với PREP của lợn.

Fig. 6: Ví dụ 157 trong phức hợp với PREP của lợn.

Fig. 7: Ví dụ 026 trong phức hợp với PREP của lợn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và các muối, solvat và solvat của các muối của chúng, các hợp chất mà được bao hàm trong công thức (I) và có công thức được đề cập dưới đây và các muối, solvat và solvat của muối của chúng và các hợp chất được bao hàm trong công thức (I) và được trích dẫn dưới đây dưới dạng các ví dụ thực hiện và các muối, solvat và solvat của các muối của chúng, nếu các hợp chất được bao hàm trong công thức (I) và được đề cập dưới đây không phải là muối, solvat và solvat của các muối.

Các muối được ưu tiên theo sáng chế là các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế. Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là các muối bản thân chúng không phù hợp cho các ứng dụng dược, nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách hoặc tinh chế các hợp chất của sáng chế.

Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit của các axit khoáng, các axit carboxylic và axit sulphonic, ví dụ các muối của axit clohydric, axit brom hydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonic, axit etansulphonic, axit toluensulphonic, axit benzensulphonic, axit naphtalendisulphonic,

axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất theo sáng chế còn bao gồm muối của bazơ thông thường, ví dụ và được ưu tiên là muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi và magie) và muối amoni dẫn xuất từ amoniac hoặc amin hữu cơ có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, ví dụ và ưu tiên là etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylaminoetanol, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, etylendiamin và N-metylpiperidin.

Các solvat trong ngữ cảnh của sáng chế được mô tả là các hợp chất theo sáng chế ở dạng tạo thành phức chất ở trạng thái rắn hoặc lỏng bằng cách phối trí với các phân tử dung môi. Hydrat là các dạng cụ thể của solvat trong đó, sự kết hợp là với nước. Các solvat được ưu tiên theo sáng chế là các hydrat.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, tùy thuộc vào cấu trúc của chúng, tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể khác nhau, nghĩa là dưới dạng chất đồng phân cấu hình hoặc, nếu thích hợp, dưới dạng chất đồng phân cấu dạng (chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang, bao gồm cả các chất đồng phân atrop). Do đó, sáng chế bao hàm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp tương ứng của chúng. Các cấu tử đồng nhất về mặt đồng phân lập thể này có thể được phân tách theo cách thức đã biết khỏi các hỗn hợp các đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang; ưu tiên là sử dụng các phương pháp sắc kí cho mục đích này, đặc biệt là sắc kí HPLC trên pha bất đối hoặc pha đối. Trong trường hợp các axit carboxylic dưới dạng các hợp chất trung gian hoặc sản phẩm cuối, việc tách cũng có thể theo cách khác thông qua muối đồng phân không đối quang bằng bazơ amin bất đối.

Khi các hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện ở dạng hỗ biến, sáng chế cũng bao hàm tất cả các dạng hỗ biến này.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể có dạng các biến thể đồng vị. Do đó, sáng chế bao gồm một hoặc nhiều biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I), đặc biệt là hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I).

Thuật ngữ "biến thể đồng vị" của hợp chất hoặc chất phản ứng được định nghĩa là chất với một phần không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị từ đó chất này được tạo thành.

Thuật ngữ "biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I)" được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ "tỷ phần không tự nhiên" được hiểu là tỷ phần của đồng vị như vậy cao hơn tần suất xuất hiện trong tự nhiên của nó. Tần suất xuất hiện trong tự nhiên của các đồng vị cần sử dụng trong ngữ cảnh này có thể xem trong "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Ví dụ về chất đồng vị này bao gồm các chất đồng vị phóng xạ và bền của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như ^{2}H (đơtêri), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I và ^{131}I.

Về việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạ được nêu trong bản mô tả này, tốt hơn là biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) chứa đơtêri ("hợp chất chứa đơtêri có công thức chung (I)"). Các biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) mà một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C đã được kết hợp vào là có ích, ví dụ, trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc sự phân bố trong mô nền. Nhờ khả năng kết hợp và phát hiện dễ dàng của chúng, các đồng vị này được đặc biệt ưu tiên. Cũng có thể kết hợp các chất đồng vị phát xạ positron như ^{18}F hoặc ^{11}C vào hợp chất có công thức chung (I). Các biến thể đồng vị này của hợp chất có công thức chung (I) là thích hợp để sử dụng trong các ứng dụng chụp ảnh in vivo. Các hợp chất có công thức chung (I) chứa đơtêri và chứa ^{13}C có thể được sử dụng trong các nghiên cứu tiền lâm sàng hoặc lâm sàng trong phân tích phổ khối.

Các biến thể đồng vị của hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế bằng các quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết, như được mô tả trong các sơ đồ và/hoặc các ví dụ được mô tả trong bản mô tả, bằng cách thay thế chất phản ứng bằng biến thể đồng vị của chất phản ứng này, tốt hơn là bằng chất phản ứng chứa đơteri. Theo các vị trí đơteri hóa mong muốn, trong một số trường hợp, đơteri từ D_2O có thể được kết hợp một cách trực tiếp vòa hợp chất hoặc vào các chất phản ứng mà có thể được sử dụng để tổng hợp hợp chất như vậy. Một chất phản ứng hữu dụng khác để kết hợp đơteri vào các phần tử là khí đơteri. Cách kết hợp đơteri nhanh là đơteri hóa có xúc tác các liên kết olepin và các liên kết axetylen. Để trực tiếp trao đổi hydro với đơteri trong các hydrocarbon chứa nhóm chức, cũng có thể sử dụng chất xúc tác kim loại (tức là

Pd, Pt và Rh) với sự có mặt của khí đơteri. Nhiều loại chất phản ứng và đơn vị tổng hợp đơteri hóa khác nhau có bán trên thị trường từ các công ty, ví dụ như C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; và CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Thuật ngữ "hợp chất có công thức chung (I) chứa đơteri" được định nghĩa là hợp chất có công thức chung (I), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri và trong đó tuần suất xuất hiện của đơteri tại mỗi vị trí đơteri hóa của hợp chất có công thức chung (I) là cao hơn tần suất xuất hiện tự nhiên của đơteri, khoảng 0,015%. Cụ thể hơn, trong hợp chất có công thức chung (I) chứa đơteri tần suất xuất hiện của đơteri tại mỗi vị trí đơteri hóa trong hợp chất có công thức chung (I) là cao hơn 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% hoặc 80%, tốt hơn là cao hơn 90%, 95%, 96% hoặc 97%, tốt hơn nữa là cao hơn 98% hoặc 99% tại mỗi vị trí này hoặc các vị trí khác. Sẽ thấy rõ ràng là tần suất xuất hiện của đơteri trong mỗi vị trí đơteri hóa là độc lập với tần suất xuất hiện của đơteri ở các vị trí được đơteri hóa khác.

Việc kết hợp chọn lọc một hoặc nhiều nguyên tử đơteri vào hợp chất có công thức chung (I) có thể làm thay đổi đặc tính hóa lý (ví dụ như tính axit [C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490], tính bazơ [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], tính ưa béo [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) và/hoặc profin chuyển hóa của phân tử và gây ra các thay đổi về tỷ lệ của hợp chất gốc so với các chất chuyển hóa hoặc lượng chất chuyển hóa được tạo thành. Các thay đổi như vậy có thể dẫn đến nhưng lợi ích điều trị đặc biệt và do đó được ưu tiên trong các trường hợp cụ thể. Tỷ lệ chuyển hóa và chuyển hướng chuyển hóa giảm, trong đó tỷ lệ các chất chuyển hóa được thay đổi, đã được báo cáo (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Các thay đổi trong quá trình tiếp xúc với thuốc gốc và chất chuyển hóa này có thể có hệ quả quan trọng về dược lực học, độ dung nạp và hiệu lực của hợp chất có công thức chung (I) chứa đơteri. Trong một số trường hợp, việc thay thế đơteri làm giảm hoặc loại trừ việc tạo thành chất chuyển hóa độc hoặc không mong muốn và tăng cường việc tạo thành chất chuyển hóa mong muốn (ví dụ Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Trong các trường hợp khác, tác dụng chính của việc đơteri hóa là làm giảm tốc độ thanh thải toàn thân. Kết quả là, thời gian bán hủy sinh học của hợp chất tăng lên. Các lợi ích lâm sàng tiềm năng có thể bao gồm khả năng duy trì việc tiếp xúc toàn thân tương tự với

giảm nồng độ đỉnh và tăng nồng độ đáy. Điều này có thể làm giảm các tác dụng phụ và tăng cường hiệu lực, tùy thuộc vào mối quan hệ dược động học/dược lực học của hợp chất cụ thể. Các ví dụ về tác dụng của đoteri là ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) và odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363). Các trường hợp khác nữa đã được báo cáo trong đó tỷ lệ chuyển hóa giảm dẫn đến tăng sự tiếp xúc của thuốc mà không làm thay đổi tốc độ thanh thải toàn thân (ví dụ Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Các thuốc đoteri hóa thể hiện tác dụng này có thể có yêu cầu về liều giảm (ví dụ, số liều dùng thấp hơn hoặc liều lượng thấp hơn vẫn đạt được hiệu quả mong muốn) và/hoặc có thể làm cho gánh nặng chuyển hóa thấp hơn.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể có nhiều vị trí tấn công tiềm năng để chuyển hóa. Để tối ưu hóa các tác dụng được mô tả trên đây về đặc tính hóa lý và profin chuyển hóa, các hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri có kiểu trao đổi một hoặc nhiều đoteri-hydro nhất định có thể được chọn. Cụ thể, (các) nguyên tử đoteri của (các) hợp chất có công thức chung (I) chứa đoteri được gắn vào nguyên tử cacbon và/hoặc nằm ở các vị trí đó của hợp chất có công thức chung (I), là các vị trí tấn công của enzym chuyển hóa, ví dụ xytocrom P_{450}.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "tiền dược chất" trong ngữ cảnh này chỉ các hợp chất mà bản thân chúng có thể có hoạt tính hoặc không có hoạt tính về mặt sinh học, nhưng được phản ứng (ví dụ, bằng cách chuyển hóa hoặc thủy phân) thành hợp chất theo sáng chế trong thời gian lưu trú trong cơ thể.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, trừ khi được xác định theo cách khác, các phần tử thế được xác định như sau:

Alkyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm: metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-metylpropyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, 1-etylpropyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,4-dimetylpentyl, 4,4-dimetylpentyl và 1,4,4-trimetylpentyl.

Alkylcarbonyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể và nhóm carbonyl được gắn với nguyên tử cacbon.

Các ví dụ ưu tiên bao gồm: metylcarbonyl, etylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl và Tert-butylcarbonyl.

Alkoxy trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể. Các ví dụ ưu tiên bao gồm: metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy và *tert*-butoxy.

Xycloalkoxy trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkyl no một vòng, có số nguyên tử vòng cacbon xác định cụ thể và được gắn thông qua nguyên tử oxy. Các ví dụ ưu tiên bao gồm: xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy và xyclohexyloxy.

Xycloalkyl hoặc vòng cacbon trong ngữ cảnh của sáng chế thể hiện gốc alkyl bão hòa một vòng có số nguyên tử cacbon của vòng được xác định cụ thể. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Xycloalkylcarbonyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkyl no một vòng có số nguyên tử cacbon thuộc vòng được xác định cụ thể và nhóm carbonyl được gắn với nguyên tử cacbon. Các ví dụ ưu tiên bao gồm: xyclopropylcarbonyl, xyclobutylcarbonyl, xyclopentylcarbonyl, xyclohexylcarbonyl và xycloheptylcarbonyl.

Alkoxycarbonyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể và nhóm carbonyl được gắn với nguyên tử oxy. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm: metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, n-propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl và tert-butoxycacbonyl.

Vòng dị vòng hoặc heteroxyclyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là vòng dị vòng no, một vòng hoặc hai vòng có số nguyên tử thuộc vòng được xác định cụ thể, chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại từ nhóm N, O, S, SO và SO_2 và được kết hợp thông qua nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc tùy ý nguyên tử nitơ thuộc vòng. Các ví dụ ưu tiên bao gồm: azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, hexahydroazepinyl và hexahydro-1,4-diazepinyl. Ưu tiên là azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl và morpholinyl.

Azaheteroxyclyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là vòng dị vòng no hoặc không no một phần một vòng hoặc hai vòng mà có số nguyên tử thuộc vòng được xác định cụ thể, chứa nguyên tử nitơ và có thể tùy ý chứa thêm một hoặc hai nguyên tử khác loại thuộc vòng từ nhóm N, O, S, SO và/hoặc SO_2, và thông qua nguyên tử nitơ thuộc vòng. Các ví dụ ưu

tiên bao gồm: pyrolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxothiomorpholinyl, hexahydroazepinyl, hexahydro-1,4-diazepinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, indolinyl, 8-azabixyclo[3,2,1]octanyl, 9-azabixyclo[3,3,1]nonanyl, 3-azabixyclo[4,1,0]heptanyl và quinuclidinyl.

Heteroaryl trong ngữ cảnh theo sáng chế là vòng dị vòng thơm một vòng hoặc hai vòng (dị vòng thơm) có số nguyên tử thuộc vòng xác định cụ thể, chứa lên đến bốn nguyên tử khác loại thuộc vòng giống nhau từ nhóm N, O và S và được kết hợp thoogn qua nguyên tử cacbon thuộc vòng hoặc tùy ý thông qua nguyên tử nitơ thuộc vòng. Các ví dụ ưu tiên bao gồm: furyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, quinolinyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl và triazinyl.

Monoalkylaminocarbonyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là nhóm amino được kết hợp thông qua nhóm carbonyl và có phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được xác định cụ thể. Các ví dụ ưu tiên bao gồm: metylaminocarbonyl, etylaminocarbonyl, *n*-propylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, *n*-butylaminocarbonyl, tert-*butyl*aminocarbonyl, *n*-pentylaminocarbonyl và *n*-hexylaminocarbonyl.

Dialkylaminocarbonyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là nhóm amino mà được kết hợp thông qua nhóm carbonyl và có hai phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh giống nhau hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm: *N,N*-dimetylaminocarbonyl, *N,N*-dietylaminocarbonyl, *N*-etyl-*N*-metylaminocarbonyl, *N*-metyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-*n*-butyl-*N*-metylaminocarbonyl, *N*-Tert-butyl-*N*-metylaminocarbonyl, *N*-*n*-pentyl-*N*-metylaminocarbonyl và *N*-*n*-hexyl-*N*-metylaminocarbonyl.

Monoalkylaminosulphonyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là nhóm amino mà được kết hợp thông qua nhóm sulphonyl và có phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được xác định cụ thể. Các ví dụ ưu tiên bao gồm: metylaminosulphonyl, etylaminosulphonyl, *n*-propylaminosulphonyl, isopropylaminosulphonyl, *n*-butylaminosulphonyl, tert-*butyl*aminosulphonyl, *n*-pentylaminosulphonyl và *n*-hexylaminosulphonyl.

Dialkylaminocarbonyl trong ngữ cảnh theo sáng chế là nhóm amino mà được kết hợp thông qua nhóm sulphonyl và có hai phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh giống nhau hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế có số nguyên tử cacbon xác định cụ thể. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm: *N,N*-dimetylaminosulphonyl, *N,N*-dietylaminosulphonyl, *N*-etyl-*N*-metylaminosulphonyl, *N*-metyl-*N*-*n*-propylaminosulphonyl, *N*-*n*-butyl-*N*-metylaminosulphonyl, *N*-*Tert*-*butyl*-*N*-metylaminosulphonyl, *N*-*n*-pentyl-*N*-metylaminosulphonyl và *N*-*n*-hexyl-*N*-metylaminosulphonyl.

Monoalkylamino trong ngữ cảnh theo sáng chế là nhóm amino có phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được xác định cụ thể. Các ví dụ ưu tiên bao gồm: metylamino, etylamino, *n*-propylamino, isopropylamino, *n*-butylamino, tert-*butyl*amino, *n*-pentylamino và *n*-hexylamino.

Dialkylamino trong ngữ cảnh theo sáng chế là nhóm amino có hai phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh giống nhau hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế có số nguyên tử cacbon được xác định cụ thể. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm: *N,N*-dimetylamino, *N,N*-dietylamino, *N*-etyl-*N*-metylamino, *N*-metyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-*n*-butyl-*N*-metylamino, *N*-Tert-butyl-*N*-metylamino, *N*-*n*-pentyl-*N*-metylamino và *N*-*n*-hexyl-*N*-metylamino.

Halogen trong ngữ cảnh của sáng chế bao gồm flo, clo, brom và iot. Ưu tiên là clo hoặc flo.

Nhóm oxo trong ngữ cảnh theo sáng chế là nguyên tử oxy được gắn với nguyên tử cacbon thông qua liên kết đôi.

Trong công thức của nhóm mà A, X và R^2 có thể có mặt, điểm cuối của mạch được đánh dấu bởi kí hiệu $\#^1$ hoặc $\#^2$ hoặc $\#^3$ hoặc $\#^4$ hoặc $\#^5$ hoặc * hoặc ** hoặc *** không biểu diễn nguyên tử cacbon hoặc nhóm CH_2, nhưng là một phần của liên kết với các nguyên tử tương ứng mà A, X và R^2 được gắn vào.

Khi các gốc trong hợp chất theo sáng chế được thế, các gốc này có thể được thế một hoặc nhiều lần, trừ khi có quy định khác. Trong ngữ cảnh của sáng chế, tất cả các gốc mà xuất hiện nhiều hơn một lần được xác định một cách độc lập với nhau. Việc thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau là được ưu tiên. Việc thế bằng một phần tử thế là được đặc biệt ưu tiên.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm việc ức chế, làm chậm, kìm hãm, làm thuyên giảm, làm suy giảm, hạn chế, làm giảm, kiềm chế, đẩy lùi hoặc chữa lành bệnh, tình trạng bệnh lý, rối loạn, tổn thương hoặc vấn

đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển, tiến trình hoặc sự tiến triển của các tình trạng như vậy và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này. Thuật ngữ "trị liệu" được hiểu là đồng nghĩa với thuật ngữ "điều trị" trong bản mô tả.

Thuật ngữ "phòng ngừa", "dự phòng" và "ngăn ngừa" được sử dụng đồng nghĩa trong ngữ cảnh theo sáng chế và dùng để chỉ sự tránh khỏi hoặc giảm thiểu nguy cơ bị mắc phải, trải qua, chịu đựng hoặc bị bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này.

Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe có thể là một phần hoặc hoàn toàn.

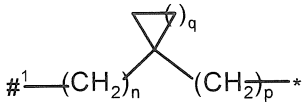
Sự ưu tiên đưa ra trong ngữ cảnh của sáng chế đối với hợp chất có công thức (I) trong đó

A là $(C_1\text{-}C_4)$-alkylen,

trong đó $(C_1\text{-}C_4)$-alkylen có thể được thế bằng hydroxyl và metoxy và có thể được thế ba lần bằng flo,

hoặc

là nhóm có công thức



trong đó

n là 1,

p là 0,

q là 1,

trong đó

#1 đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

* đánh dấu liên kết với R^1,

X là $-CR^6R^7-$ hoặc $\#^2\text{-}CR^6R^7\text{-}CR^8R^9\text{-}**$,

trong đó #2 đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro, flo, metyl, etyl, metoxy, etoxy, triflometoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó metyl và etyl có thể được thế ba lần bằng flo,

R^7 là hydro, flo hoặc metyl,

trong đó metyl có thể được thế ba lần bằng flo,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

hoặc

R^6 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

R^8 là hydro, flo, metyl, etyl, metoxy, etoxy, triflometoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó metyl và etyl có thể được thế ba lần bằng flo,

R^9 là hydro, flo hoặc metyl,

trong đó metyl có thể được thế ba lần bằng flo,

hoặc

R^8 và R^9 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

R^1 là (C_5-C_6)-xycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

trong đó (C_5-C_6)-xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, xyano, triflometyl, metyl, etyl, metoxy và etoxy,

trong đó metyl và etyl có thể được thế ba lần bằng flo,

trong đó phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, monoflometoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphanyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonimidoyl, aminosulphonyl, mono-(C_1-

C_4)-alkylaminosulphonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphinyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

hoặc

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

trong đó metyl và etyl có thể được thế bằng metoxy, hydroxyl, monometylamino hoặc dietylamino và được thế lên đến ba flo,

hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphanyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonimidoyl, aminosulphonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphinyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

hoặc

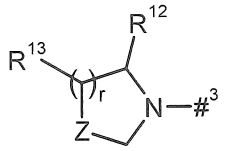
trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl hoặc heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

R^2 là nhóm có công thức



trong đó

#3 đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của carbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$,

trong đó

R^{14A} là hydro, halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, xyclopropyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, xyclopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl hoặc amino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế bằng hydroxyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

R^{14B} là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, etyl, axetyl hoặc formyl,

trong đó metyl có thể được thế bằng hydroxyl hoặc lên đến 5 phần tử thế bằng flo,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

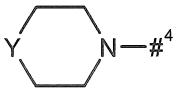
trong đó vòng xyclopropyl hoặc xyclobutyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro,

hoặc

là nhóm có công thức



trong đó

$\#^4$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của carbonyl,

Y là NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, oxy hoặc lưu huỳnh,

trong đó

R^{15} là hydro hoặc metyl,

R^{16A} là hydro hoặc metyl,

R^{16B} là hydro hoặc metyl,

R^3 là hydro hoặc metyl,

R^4 là hydro, flo, metyl, etyl, metoxy, etoxy, triflometoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó metyl và etyl có thể được thế ba lần bằng flo,

R^5 là hydro, flo hoặc metyl,

trong đó metyl có thể được thế ba lần bằng flo,

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

và muối, solvat và solvat của muối của hợp chất có công thức (I).

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

A là $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ hoặc $\#^5-CH_2CF_2-***$,

trong đó #^{5} đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R_1,

X là - #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

trong đó #^{2} đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro, flo, metyl, triflometyl hoặc hydroxyl,

R^7 là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

R^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, metylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl hoặc metylsulphinyl,

hoặc

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, (C_5-C_6)-heteroxyclyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

hoặc

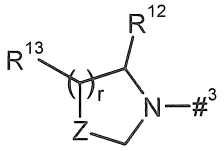
trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

R^2 là nhóm có công thức



trong đó

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của carbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 0,

Z là S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 1,

trong mỗi trường hợp

R^{14A} là hydro, flo, metyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy,

R^{14B} là hydro hoặc flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, axetyl hoặc formyl,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro,

R^3 là hydro,

R^4 là hydro, flo hoặc metyl,

R^5 là hydro,

và muối, solvat và solvat của muối của hợp chất có công thức (I).

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

A là $–CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ hoặc $\#^5-CH_2CF_2-***$,

trong đó $\#^5$ đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R_1,

X là $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

trong đó $\#^2$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro, flo, metyl, triflometyl hoặc hydroxyl,

R^7 là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

R^8 là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

R^9 là hydro, flo hoặc metyl,

R^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl,

metylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl hoặc metylsulphinyl,

hoặc

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

hoặc

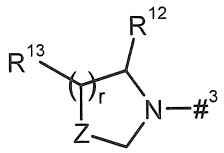
trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

R^2 là nhóm có công thức



trong đó

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của carbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 0,

Z là S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 1,

trong mỗi trường hợp

R^{14A} là hydro, flo, metyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy,

R^{14B} là hydro hoặc flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, axetyl hoặc formyl,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro,

R^3 là hydro,

R^4 là hydro, flo hoặc metyl,

R^5 là hydro,

và muối, solvat và solvat của muối của hợp chất có công thức (I).

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

A là $–CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ hoặc $\#^5-CH_2CF_2-***$,

trong đó $\#^5$ đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R_1,

X là - $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

trong đó #[2] đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro, flo, metyl, triflometyl hoặc hydroxyl,

R^7 là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

R^8 là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

R^9 là hydro, flo hoặc metyl,

R^1 là phenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, metylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl hoặc metylsulphinyl,

hoặc

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

hoặc

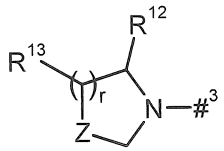
trong đó pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl,

trong đó pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl hoặc pyridyl,

trong đó pyridyl có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl và pyridyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

R^2 là nhóm có công thức



trong đó

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của carbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 0,

Z là S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 1,

trong mỗi trường hợp

R^{14A} là hydro, flo, metyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy,

R^{14B} là hydro hoặc flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, axetyl hoặc formyl,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro,

R^3 là hydro,

R^4 là hydro, flo hoặc metyl,

R^5 là hydro,

và muối, solvat và solvat của muối của hợp chất có công thức (I).

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

A là $–CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ hoặc $\#^5-CH_2CF_2-***$,

trong đó $\#^5$ đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R_1,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

A là $–CH_2-$,$-CH(CH_3)-$ hoặc $-CH_2CH_2-$,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

A là $–CH_2-$,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là - $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

trong đó $\#^2$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro, flo, metyl, triflometyl hoặc hydroxyl,

R^7 là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là - #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

trong đó #^{2} đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro, flo, metyl, triflometyl hoặc hydroxyl,

R^7 là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

R^8 là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

R^9 là hydro, flo hoặc metyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là - #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

trong đó #^{2} đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

R^7 là hydro,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là - #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

trong đó #^{2} đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là triflometyl,

R^7 là hydro,

R^8 là hydro,

R^9 là hydro,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là - #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

trong đó #^{2} đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

R^9 là hydro, flo hoặc metyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là - #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

trong đó #^{2} đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là flo,

R^9 là flo,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

X là - #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

trong đó #^{2} đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó

R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là hydro,

R^9 là hydro,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, metylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl hoặc metylsulphinyl,

hoặc

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, (C_5-C_6)-heteroxyclyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy,

etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là phenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, metylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl hoặc metylsulphinyl,

hoặc

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

hoặc

trong đó pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl,

trong đó pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl hoặc pyridyl,

trong đó pyridyl có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl và pyridyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là phenyl,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, metylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl hoặc metylsulphinyl,

hoặc

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl hoặc oxadiazolyl,

trong đó phenyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

trong đó pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl hoặc oxadiazolyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, dimetylaminocarbonyl,

trong đó pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl có thể được ngưng tụ vào xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl hoặc pyridyl,

trong đó pyridyl có thể được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl và pyridyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

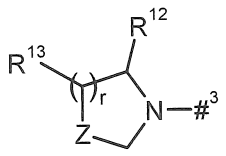
R^1 là pyridyl,

trong đó pyridyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl và metoxy,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^2 là nhóm có công thức



trong đó

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của carbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 0,

Z là S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 1,

trong mỗi trường hợp

R^{14A} là hydro, flo, metyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy,

R^{14B} là hydro hoặc flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm carbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, axetyl hoặc formyl,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl,

trong đó vòng xyclopropyl có thể được thế đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là hydro,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^4 là hydro, flo hoặc metyl,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

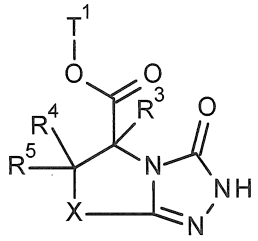
Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên là hợp chất có công thức (I) trong đó

R^5 là hydro,

và solvat, muối và solvat của muối của chúng.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức (I), khác biệt ở chỗ

[A] hợp chất có công thức (II)



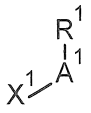
(II)

trong đó mỗi A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 và X có ý nghĩa như nêu trên,

và

T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

được cho phản ứng trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp với hợp chất có công thức (III)



(III)

trong đó

A^1 là $–CH_2–$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ hoặc $\#^5-CH_2CF_2-***$,

trong đó $\#^5$ đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

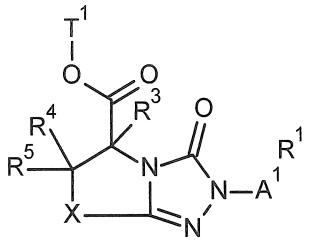
trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R_1,

R^1 có ý nghĩa như nêu trên,

và

X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, đặc biệt là clo, brom, iot, mesylat {(metylsulphonyl)oxy}, triflat {[(triflometyl)sulphonyl]oxy}, nonaflat {[(nonaflobutyl)sulphonyl]oxy}, nosylat {[(4-nitrophenyl)sulphonyl]oxy} hoặc tosylat {[(4-metylphenyl)sulphonyl]oxy},

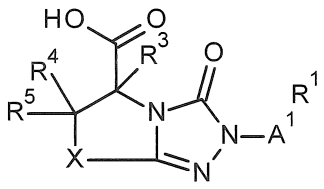
để tạo ra hợp chất có công thức (IV)



(IV)

trong đó mỗi A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, X và T^1 là có ý nghĩa như nêu trên,

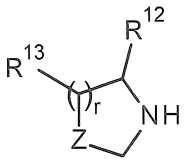
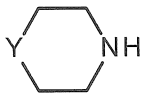
hợp chất này sau đó được chuyển hóa bằng cách loại nhóm "T^1" trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp hoặc axit thành hợp chất có công thức (V)



(V)

trong đó mỗi A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 và X có ý nghĩa như nêu trên,

và sau đó hợp chất này được cho phản ứng trong dung môi trơ trong các điều kiện liên kết amit với amin có công thức (VI-A) hoặc (VI-B)

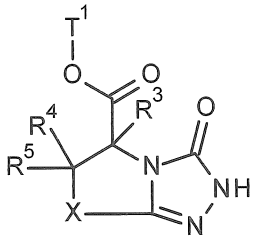

(VI-A) hoặc  (VI-B)

trong đó mỗi Y, Z, R^{12} và R^{13} có ý nghĩa như nêu trên,

và sau đó bất kỳ nhóm bảo vệ nào có mặt được loại bỏ bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và các hợp chất thu được có công thức (I) được chuyển hóa tùy ý với (i) dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng,

hoặc

[B] hợp chất có công thức (II)

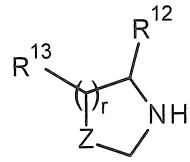
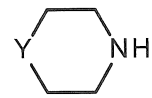

(II)

trong đó mỗi A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 và X là có ý nghĩa như nêu trên,

và

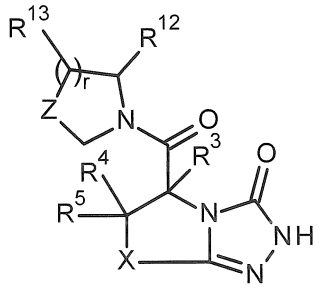
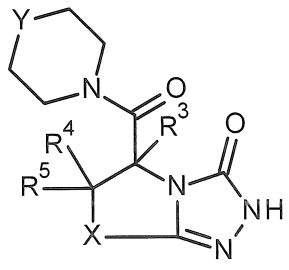
T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

được cho phản ứng trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp với amin có công thức (VI-A) hoặc (VI-B)


(VI-A) hoặc  (VI-B)

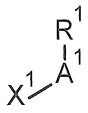
trong đó mỗi Y, Z, R^{12} và R^{13} có ý nghĩa như nêu trên,

để tạo ra hợp chất có công thức (XXIII-A) hoặc (XXIII-B)


(XXIII-A) hoặc  (XXIII-B)

trong đó mỗi R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y và Z có ý nghĩa như nêu trên,

hợp chất này được cho phản ứng trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp với hợp chất có công thức (III)



(III)

trong đó

A^1 là $–CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ hoặc $\#^5-CH_2CF_2-***$,

trong đó $\#^5$ đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R_1,

R^1 có ý nghĩa như nêu trên,

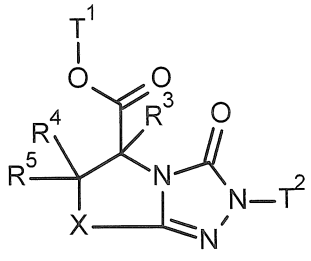
và

X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, đặc biệt là clo, brom, iot, mesylat {(metylsulphonyl)oxy}, triflat {[(triflometyl)sulphonyl]oxy}, nonaflat {[(nonaflobutyl)sulphonyl]oxy}, nosylat {[(4-nitrophenyl)sulphonyl]oxy} hoặc tosylat {[(4-metylphenyl)sulphonyl]oxy},

và sau đó bất kỳ nhóm bảo vệ nào có mặt được loại bỏ bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và các hợp chất thu được có công thức (I) được chuyển hóa tùy ý với (i) dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng,

hoặc

[C] hợp chất có công thức (VII)



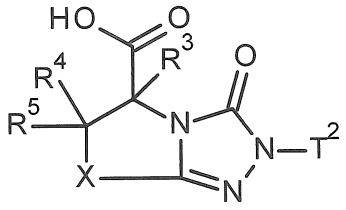
(VII)

trong đó mỗi R^3, R^4, R^5 và X có ý nghĩa như nêu trên và

T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

T^2 là 4-metoxybenzyl, benzyl, allyl, β-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM), metoxymetyl (MOM) hoặc benzyloxymetyl,

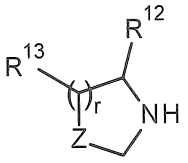
được chuyển hóa bằng cách thủy phân nhóm este trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp thành hợp chất có công thức (VIII)



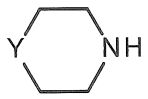
(VIII)

trong đó mỗi R^3, R^4, R^5, T^2 và X có ý nghĩa như nêu trên,

sau đó hợp chất này được cho phản ứng trong dung môi trơ trong các điều kiện liên kết amit với amin có công thức (VI-A)



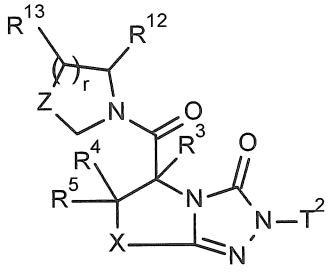
(VI-A) hoặc



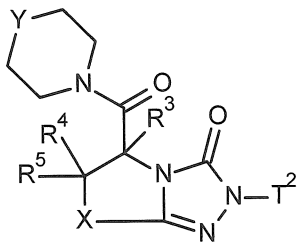
(VI-B)

trong đó mỗi Z, R^{12} và R^{13} có ý nghĩa như nêu trên,

để tạo ra hợp chất có công thức (IX-A) hoặc (IX-B)



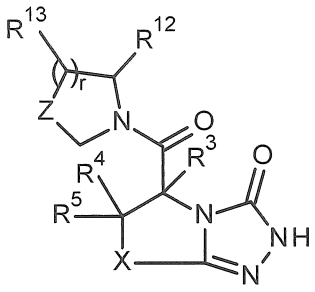
(IX-A) hoặc



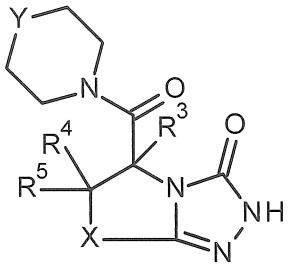
(IX-B)

trong đó mỗi R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, T^2, X, Y và Z có ý nghĩa như nêu trên,

nhóm bảo vệ "T^2" được loại bỏ trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp hoặc tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác paladi và hợp chất thu được có công thức (X-A) hoặc (X-B)



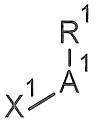
(X-A) hoặc



(X-B)

trong đó mỗi R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y và Z có ý nghĩa như nêu trên,

được cho phản ứng trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp với hợp chất có công thức (III)



(III)

trong đó

A^1 là $–CH_2$-,-$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-*** hoặc #^{5}-CH_2CF_2-***,

trong đó #^{5} đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của vòng 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R_1,

R^1 có ý nghĩa như nêu trên,

và

X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, đặc biệt là clo, brom, iot, mesylat {(metylsulphonyl)oxy}, triflat {[(triflometyl)sulphonyl]oxy}, nonaflat {[(nonaflobutyl)sulphonyl]oxy}, nosylat {[(4-nitrophenyl)sulphonyl]oxy} hoặc tosylat {[(4-metylphenyl)sulphonyl]oxy},

và sau đó bất kỳ nhóm bảo vệ nào có mặt được loại bỏ bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và các hợp chất thu được có công thức (I) được chuyển hóa tùy ý với (i) dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

Các hợp chất có công thức (III), (VI-A) và (VI-B) là có bán trên thị trường hoặc đã biết từ các tài liệu, hoặc có thể được điều chế tương tự như các quy trình đã biết trong các tài liệu.

Dung môi trơ cho bước (II) + (III) → (IV) hoặc (X) + (III) → (I) là, ví dụ, các halohydrocacbon như diclometan, tetraclometan, tricloetylen hoặc clobenzen, ete như dietyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, hydrocarbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, các rượu cồn như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2,2,2-trifloetanol, hoặc các dung môi khác như axeton, metyl etyl keton, etyl axetat, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, dimetyl sulphoxit, *N,N'*-dimetylpropylenurê (DMPU), *N*-metylpyrolidon (NMP) hoặc pyridin. Cũng thích hợp một cách tương đương để sử dụng hỗn hợp của các dung môi nêu trên đây. Ưu tiên là sử dụng dimetylformamit hoặc axetonitril.

Các bazơ thích hợp cho bước (II) + (III) → (IV) hoặc (X) + (III) → (I) của quy trình là các bazơ hữu cơ hoặc vô cơ thông thường. Các bazơ này tốt hơn là bao gồm lithi, natri, kali, hydroxit kim loại kiềm, ví dụ lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc kali hydroxit, các alkoxit như kali tert-butoxit, metoxit, etoxit, các carbonat kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi carbonat, natri carbonat, kali carbonat, canxi carbonat hoặc xezi carbonat, tùy ý với sự bổ sung iodua kim loại kiềm, ví dụ natri iodua hoặc kali iodua, hoặc các amin hữu cơ như trietylamin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, *N,N*-diisopropyletylamin, 1,5-diazabixyclo[4,3,0]non-5-en (DBN), 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) hoặc 1,4-diazabixyclo[2,2.2]octan (DABCO®). Ưu tiên là sử dụng xezi carbonat.

Phản ứng thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến +120°C, tốt hơn là ở +20°C đến +80°C, tốt nhất là ở nhiệt độ phòng, tùy ý là trong vi sóng. Phản ứng có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, áp suất tăng hoặc áp suất giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar).

Sự thủy phân este trong các hợp chất (IV) thành các hợp chất có công thức (V) hoặc trong các hợp chất (VII) thành các hợp chất có công thức (VIII) được thực hiện bằng các phương pháp thông thường, bằng cách xử lý các este trong các dung môi trơ với axit hoặc bazơ, trong đó trong trường hợp sau, các muối được tạo trước tiên được chuyển hóa thành các axit carboxylic tự do bằng cách xử lý với axit. Trong trường hợp Tert-butyl este, sự thủy phân este tốt hơn là tiến hành với axit.

Các dung môi trơ thích hợp cho các phản ứng này là nước hoặc dung môi hữu cơ thông thường để tách este. Các dung môi này tốt hơn là bao gồm các rượu cồn như

metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol hoặc tert-butanol, hoặc ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan hoặc glycol dimetyl ete, hoặc các dung môi khác như axeton, diclometan, dimetylformamit hoặc dimetyl sulphoxit. Cũng có thể sử dụng các hỗn hợp dung môi được đề cập. Trong trường hợp thủy phân este của bazơ, ưu tiên là sử dụng hỗn hợp nước với dioxan, tetrahydrofuran, metanol và/hoặc etanol và/hoặc n-propanol. Trong trường hợp phản ứng với axit trifloaxetic, ưu tiên là sử dụng diclometan, và trong trường hợp phản ứng với hydro clorua, ưu tiên là sử dụng tetrahydrofuran, dietyl ete, dioxan hoặc nước.

Các bazơ thích hợp là các bazơ vô cơ thông thường. Các bazơ này tốt hơn là bao gồm các hydroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, ví dụ natri hydroxit, lithi hydroxit, kali hydroxit hoặc barium hydroxit, hoặc các carbonat kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, như natri carbonat, kali carbonat hoặc canxi carbonat. Đặc biệt ưu tiên là natri hydroxit hoặc lithi hydroxit.

Các axit thích hợp cho sự thủy phân este thông thường là axit sulphuric, hydro clorua/axit clohydric, hydro bromua/axit bromhydric, axit phosphoric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit toluensulphonic, axit metansulphonic hoặc axit triflometansulphonic hoặc hỗn hợp của chúng, tùy ý thêm nước. Ưu tiên là hydro clorua hoặc axit trifloaxetic trong trường hợp Tert-butyl este và axit clohydric trong trường hợp metyl este.

Sự thủy phân este thường được tiến hành với khoảng nhiệt độ từ 0°C đến +100°C, tốt hơn là ở +0°C đến +50°C, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ phòng.

Các chuyển hóa này có thể được hiện được ở áp suất khí quyển, áp suất tăng hoặc giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar). Thông thường, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng trong mỗi trường hợp.

Dung môi trơ cho sự liên kết amit (V) + (VI-A) → (I) hoặc (V) + (VI-B) → (I) hoặc (VIII) + (VI-A) → (IX-A) hoặc (VIII) + (VI-B) → (IX-B) là, ví dụ, ete như dietyl ete, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylene glycol dimetyl ete, các hydrocarbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, các halohydrocarbon như diclometan, triclometan, tetraclometan, 1,2-dicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như axeton, etyl axetat, axetonitril, pyridin, dimetyl sulphoxit, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, *N,N'*-dimetylpropylenurê (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidon (NMP). Cũng có thể sử dụng các

hỗn hợp của các dung môi nêu trên. Ưu tiên là diclometan, tetrahydrofuran, dimetylformamit hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Các tác nhân ngưng tụ thích hợp cho việc tạo thành amit v hoặc (VIII) + (VI-A) → (IX-A) hoặc (VIII) + (VI-B) → (IX-B) là, ví dụ, carbodiimit như *N,N'*-dietyl-, *N,N'*-dipropyl-, *N,N'*-diisopropyl-, *N,N'*-dixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC), các dẫn xuất phosgene như *N,N'*-carbonyldiimidazol (CDI), các hợp chất 1,2-oxazolium như 2-etyl-5-phenyl-1,2-oxazolium 3-sulphate hoặc 2-*Tert-butyl*-5-metylisoxazolium perclorat, các hợp chất acylamino như 2-etoxy-1-etoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin hoặc isobutyl cloformate, propanphosphonic anhydrit (T3P), 1-clo-*N,N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin, dietyl xyanophosphonat, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoryl clorua, benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat, benzotriazol-1-yloxytris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium tetrafloborat (TBTU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafloborat (TPTU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU) hoặc *O*-(1*H*-6-clobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafloborat (TCTU), tùy ý kết hợp với các chất phụ trợ khác như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc *N*-hydroxysucxinimit (HOSu), và cũng làm các cacbonat với bazơ kim loại kiềm, ví dụ natri carbonat hoặc kali carbonat hoặc natri hydrocarbonat hoặc kali hydrocarbonat, hoặc các bazơ hữu cơ như trialkylamin, ví dụ trietylamin, *N*-metylmorpholine, *N*-metylpiperidin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin. Ưu tiên là sử dụng HATU.

Sự ngưng tụ (V) + (VI-A) → (I) hoặc (V) + (VI-B) → (I) hoặc (VIII) + (VI-A) → (IX-A) hoặc (VIII) + (VI-B) → (IX-B) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ -20°C đến +100°C, tốt hơn là ở 0°C đến +60°C. Sự chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, áp suất tăng hoặc áp suất giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar). Thông thường, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Theo cách khác, axit carboxylic có công thức (V) hoặc (VIII) cũng có thể được chuyển hóa đầu tiên thành carbonyl clorua tương ứng và sau đó có thể được cho phản ứng một cách trực tiếp hoặc trong phản ứng riêng rẽ với amin có công thức (VI) thành hợp chất theo sáng chế. Sự tạo thành các carbonyl clorua từ các axit carboxylic được tiến hành

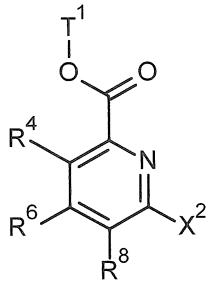
bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ bằng cách xử lý với thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ với sự có mặt của pyridin, và tùy ý với việc bổ sung dimetylformamit, tùy ý trong dung môi trơ thích hợp.

Việc khử nhóm bảo vệ trong bước phản ứng (IX) → (X) được tiến hành bằng các phương pháp tiêu chuẩn đã biết từ hóa nhóm nhóm bảo vệ, tốt hơn là bằng cách phản ứng với axit, ví dụ axit trifloaxetic trong diclometan, bằng bazơ, ví dụ amoniac trong metanol, sự hydro phân với sự có mặt của chất xúc tác paladi, ví dụ paladi trên than hoạt tính, trong dung môi trơ, ví dụ etanol hoặc etyl axetat, 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinone (DDQ) hoặc amoni xeri(IV) nitrat (CAN) [cũng xem, ví dụ, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

Các dung môi trơ cho phản ứng (II) + (VI-A) → (XXIII-A) hoặc (II) + (VI-B) → (XXIII-B) là, ví dụ, pyrolidin, toluen, axetonitril, tetrahydrofuran hoặc diclometan. Ưu tiên là sử dụng pyrolidin.

Phản ứng (II) + (VI-A) → (XXIII-A) hoặc (II) + (VI-B) → (XXIII-B) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 20°C đến +200°C, tốt hơn là ở 80°C đến +200°C. Sự chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn hoặc áp suất tăng (ví dụ từ 1 đến 5 bar). Thông thường, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Các hợp chất có công thức (II) trong đó X là #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-** và R^3, R^7 và R^9 là hydro có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (XI)



(XI)

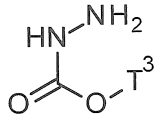
trong đó

T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

X^2 là flo, clo, brom hoặc iot,

và mỗi R^4, R^6 và R^8 có ý nghĩa như nêu trên,

trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp và tùy ý chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức XII

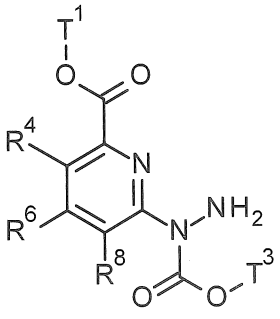


(XII)

trong đó

T^3 là benzyl hoặc Tert-butyl,

để tạo ra hợp chất có công thức (XIII)

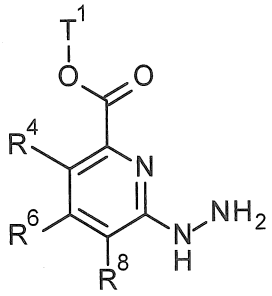


(XIII),

trong đó

mỗi R^4, R^6, R^8, T^1 và T^3 có ý nghĩa như nêu trên,

nhóm bảo vệ T^3 được tách trong dung môi trơ bằng cách hydro phân với sự có mặt của chất xúc tác paladi và hợp chất thu được có công thức (XIV)

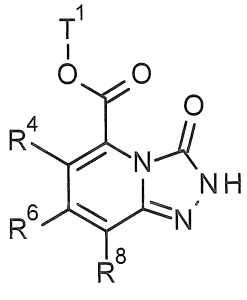


(XIV)

trong đó

mỗi R^4, R^6, R^8 và T^1 có ý nghĩa như nêu trên,

được vòng hóa trong dung môi trơ với chất dẫn xuất phosgen có công thức (XV)



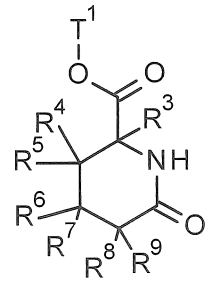
(XV)

trong đó mỗi R^4, R^6, R^8 và T^1 có ý nghĩa như nêu trên,

và sau đó được hydro hóa trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi trong môi trường hydo khí quyển,

và các hợp chất thu được có công thức (II) được chuyển hóa tùy ý với (i) dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

Các hợp chất có công thức (II) hoặc (IV) trong đó X là #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-** có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (XVI)

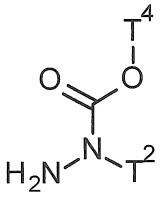


(XVI)

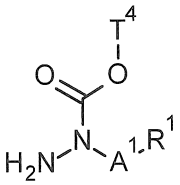
trong đó T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

và mỗi R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 và R^9 có ý nghĩa như nêu trên,

trong dung môi thích hợp với sự có mặt của trimetyloxonium tetrafloborat với hợp chất có công thức (XVII-A) hoặc (XVII-B)



(XVII-A) hoặc



(XVII-B)

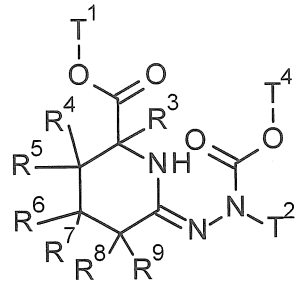
trong đó

T^2 là 4-metoxybenzyl,

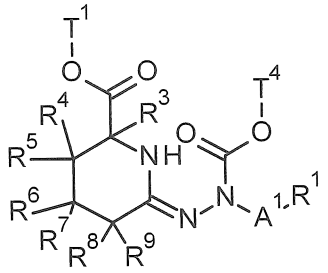
T^4 là metyl hoặc etyl,

và mỗi A^1 và R^1 có ý nghĩa như nêu trên,

để tạo ra hợp chất có công thức (XVIII-A) hoặc (XVIII-B)



(XVIII-A),

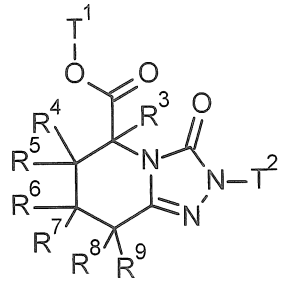


(XVIII-B),

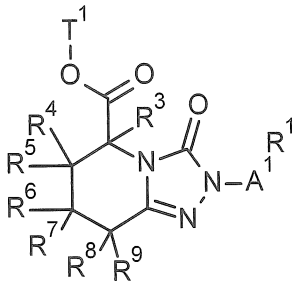
trong đó

mỗi A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, T^1, T^2 và T^4 có ý nghĩa như nêu trên,

sau đó được vòng hóa trong dung môi thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (XIX-A) hoặc (XIX-B)



(XIX-A), hoặc



(XIX-B),

trong đó mỗi A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, T^1 và T^2 có ý nghĩa như nêu trên,

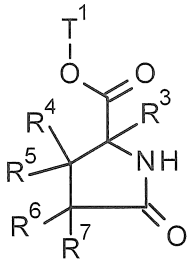
và, đối với các hợp chất có công thức (XIX-A), nhóm bảo vệ T^2 sau đó được loại bỏ trong dung môi trơ với sự có mặt của axit thích hợp,

và các hợp chất thu được có công thức (II) được chuyển hóa tùy ý với (i) dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

Các hợp chất có công thức (XIX-B) tương ứng với các hợp chất có công thức (IV) khi, trong công thức (IV), X là $\#^2$-CR^6R^7-CR^8R^9-**.

Các hợp chất có công thức (VII) tương ứng với các hợp chất có công thức (XIX) khi, trong công thức (VII), X là $\#^2$-CR^6R^7-CR^8R^9-**.

Các hợp chất có công thức (II) trong đó X là -CR^6R^7- có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (XX)

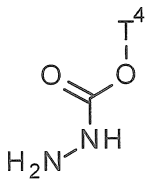


(XX)

trong đó T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

và mỗi R^3, R^4, R^5, R^6 và R^7 có ý nghĩa như nêu trên,

trong dung môi thích hợp, trước tiên với sự có mặt của trimetyloxonium tetrafloborat và sau đó với hợp chất có công thức (XXI)

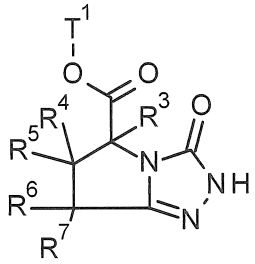


(XXI)

trong đó

T^4 là metyl, etyl, tert-butyl hoặc benzyl,

để tạo ra hợp chất có công thức (XXII)



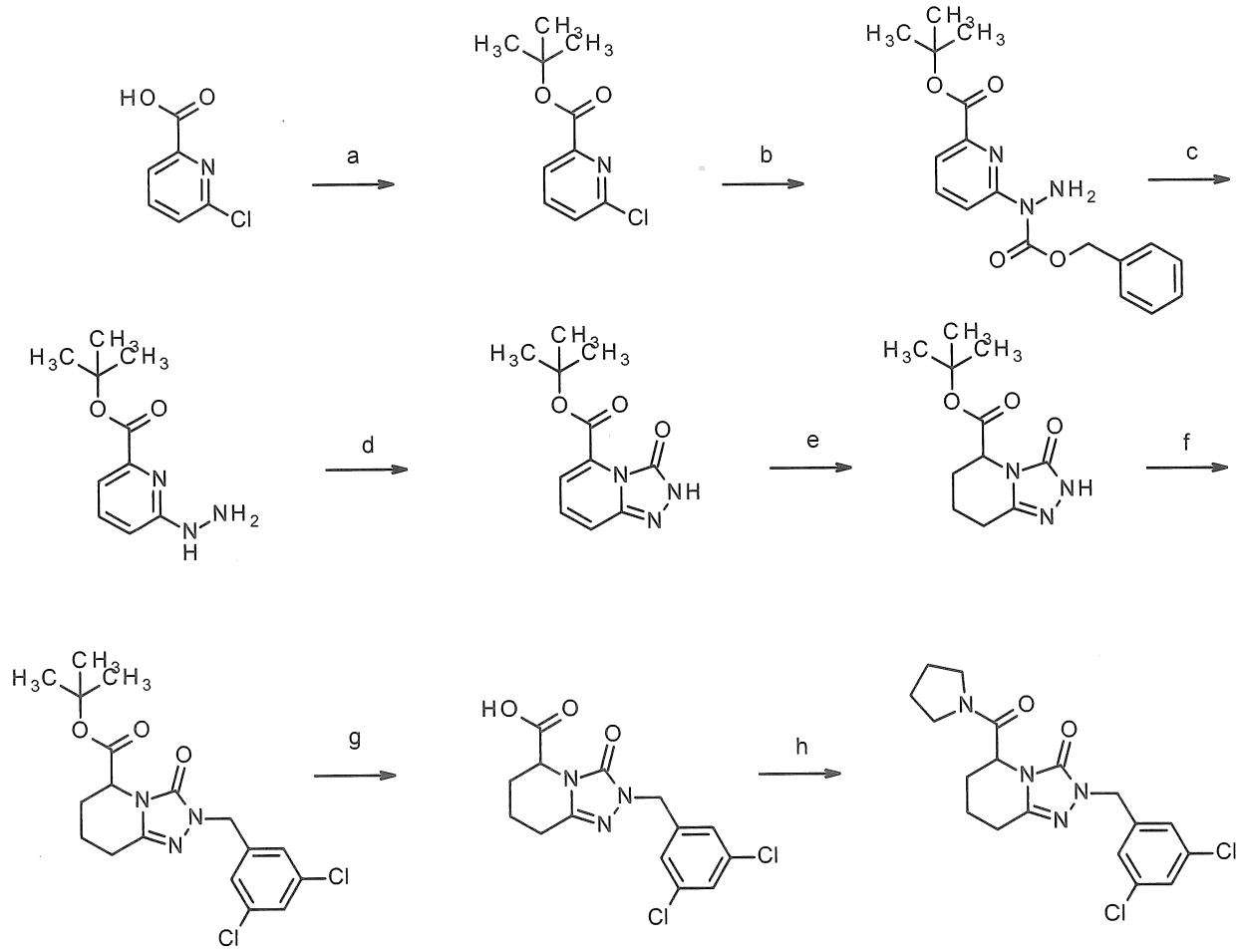
(XXII)

trong đó mỗi R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 và T^1 có ý nghĩa như nêu trên.

Các hợp chất có công thức (XI), (XII), (XVII-A), (XVII-B), (XX) và (XXI) là có bán trên thị trường hoặc đã biết từ các tài liệu, hoặc có thể được điều chế tương tự như các quy trong tài liệu chuyên ngành.

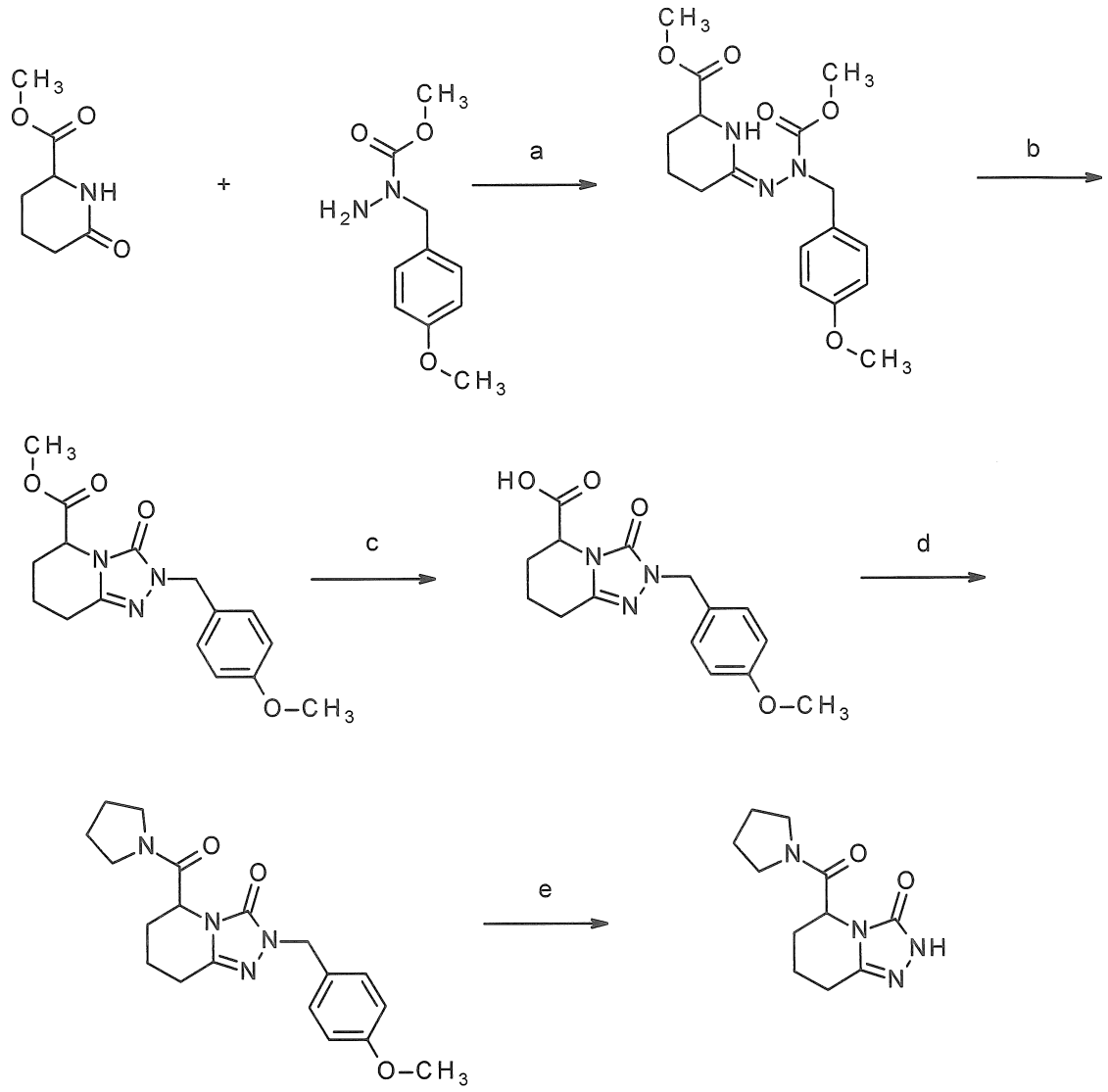
Các quy trình được mô tả được minh họa bằng cách ví dụ bởi các sơ đồ sau đây (sơ đồ 1-3):

Sơ đồ 1:



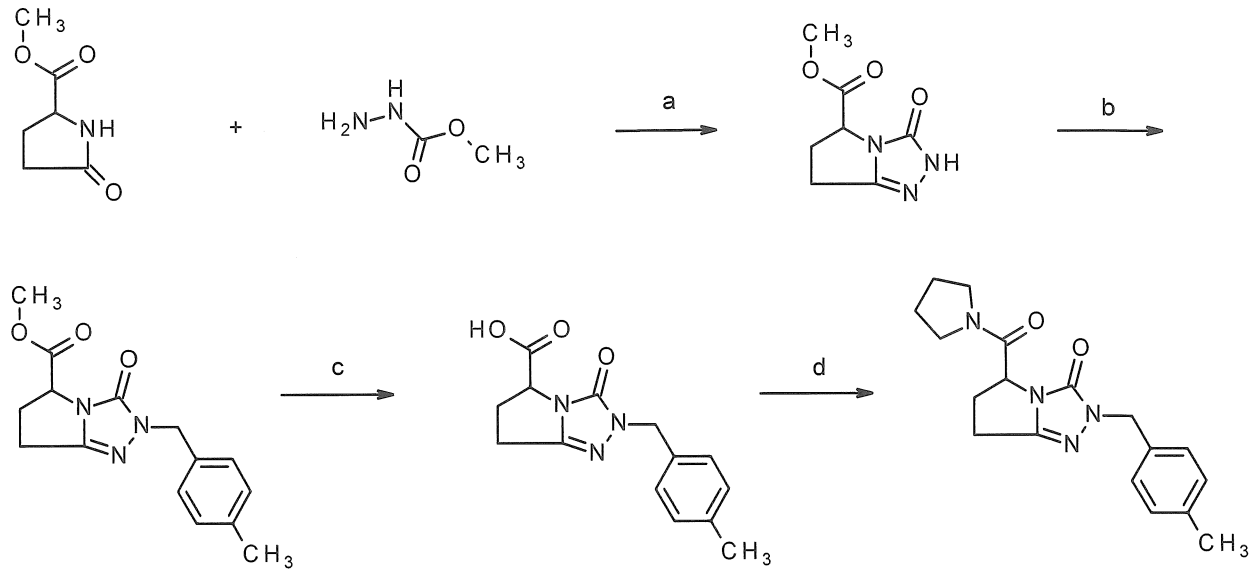
a) tert-butanol, pyridin, p-toluensulphonyl clorua, RT; b) benzyl carbazate, xezi carbonat, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, bis(dibenzylideneaxeton)paladi(0) trong toluen 80°C; c) Pd/C 5%, 1 bar H_2 trong toluen/metanol, RT; d) carbonyldiimidazole, THF, RT; e) Pd/C 5%, 34,5 bar H_2 trong toluen/metanol, RT; f) xezi carbonat, 1-(bromometyl)-3,5-diclobenzen trong axetonitril, RT; g) HCl trong 1,4-dioxan, RT; h) HATU, trietylamin, pyrolidin trong THF, RT.

Sơ đồ 2:



a) 1. metyl (5RS)-6-oxopiperidine-2-carboxylat, trimetyloxonium tetrafloborate, diclometan, RT; 2. metyl 1-(4-metoxybenzyl)hydrazincarboxylat, diclometan, RT; b) DMF, 150°C; c) lithi hydroxit, THF/nước, RT; d) HATU, trietylamin, pyrolidin trong DMF, RT; e) axit trifloaxetic, 150°C.

Sơ đồ 3:



a) 1. trimetyloxonium tetrafloborat và metyl 5-oxo-L-prolinate trong diclometan, RT; 2. metyl hydrazinoformate, RT; 3. DMF, 170°C; b) xezi carbonat, 1-(bromometyl)-4-metylbenzen trong axetonitril, RT; c) lithi hydroxit trong nước/THF, RT; d) HATU, diisopropyletylamin, pyrolidin trong DMF/diclometan, RT.

Bước (XI) + (XII) → (XIII) được thực hiện trong dung môi trơ trong các điều kiện phản ứng. Các dung môi thích hợp là, ví dụ, ete như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, dietyl ete, di-*n*-butyl ete, glycol dimetyl ete hoặc dietylene glycol dimetyl ete, các rượu cồn như rượu *tert*-butanic hoặc rượu amylic hoặc các dung môi khác như dimetylformamit (DMF), dimetyl sulphoxit (DMSO), dimetylaxetamit (DMA), toluen hoặc axetonitril. Cũng có thể sử dụng các hỗn hợp dung môi đề cập trên đây. Ưu tiên là *tert*-butanol, 1,4-dioxan và toluen.

Bước (XI) + (XII) → (XIII) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp. Ví dụ về chất xúc tác paladi thích hợp là paladi trên than hoạt tính, paladi(II) axetat, bis(dibenzylideneaxeton)paladi(0), tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0), bis(triphenylphosphine)paladi(II) clorua, bis(axetonitril)paladi(II) clorua, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) và phức hợp diclometan tương ứng, tùy ý với sự kết hợp của các phối tử phosphine thích hợp, ví dụ 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), (2-biphenyl)di-*Tert-butyl*phosphin, dixyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)biphenyl-2-yl]phosphin (XPhos), bis(2-phenylphosphinophenyl) ete (DPEphos) hoặc 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthene (Xantphos) [cũng xem, ví dụ, Hassan J. et al., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469], 2-

(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos), 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl (SPhos), 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxybiphenyl (RuPhos), 2-(di-t-butylphosphino)-3-metoxy-6-metyl-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl (RockPhos) và 2-di-Tert-butylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (*Tert-butyl*XPhos). Ngoài ra, cũng có thể sử dụng các tiền chất xúc tác tương ứng như clo-[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl][2-(2-aminoetyl)-phenyl]paladi(II) (BrettPhos precatalyst) [cũng xem, ví dụ, S. L. Buchwald et al., *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916], tùy ý với sự kết hợp của các phối tử phosphin thích hợp như 2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl (BrettPhos). Ưu tiên là bis(dibenzylideneaxeton)paladi(0) kết hợp với 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthene (Xantphos) và thành clo-[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl][2-(2-aminoetyl)phenyl]paladi(II) (tiền chất xúc tác BrettPhos).

Sự chuyển hóa (XI) + (XII) → (XIII) được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp. Các bazơ thích hợp là các bazơ hữu cơ hoặc vô cơ thông thường. Các bazơ này tốt hơn là bao gồm các carbonat kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi carbonat, natri carbonat, kali carbonat, canxi carbonat hoặc xezi carbonat, các hydroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri hydroxit, kali hydroxit hoặc barium hydroxit, các phosphat kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như kali phosphat, các alkoxit kim loại kiềm như natri *tert*-butoxide hoặc kali *tert*-butoxide và natri metoxit, các phenoxit kim loại kiềm như natri phenoxit, các amit như natri amit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit hoặc kali bis(trimetylsilyl)amit hoặc lithi diisopropylamit hoặc các amin hữu cơ như 1,5-diazabixyclo[4,3,0]non-5-en (DBN), 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU). Ưu tiên là sử dụng xezi carbonat, kali carbonat, natri *tert*-butoxide hoặc kali *tert*-butoxide hoặc lithi bis(trimetylsilyl)amit.

Bước (XI) + (XII) → (XIII) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến +200°C, tốt hơn là ở +10°C đến +150°C. Sự chuyển hóa cũng có thể được thực hiện trong thiết bị kín (ống dung trong lò vi sóng) trong lò vi sóng. Sự chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, áp suất tăng hoặc áp suất giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar). Sự vận hành có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn trong thiết bị kín (ống dùng trong lò vi sóng) dưới hoặc trên điểm sôi của dung môi sử dụng. Ưu tiên là các phản ứng trong

thiết bị phản ứng kín (ống vi sóng), ở nhiệt độ trên điểm sôi của dung môi và trong điều kiện áp suất tăng, có sử dụng hoặc không sử dụng vi sóng.

Việc tách nhóm bảo vệ trong bước phản ứng (XIII) → (XIV) được thực hiện bằng các phương pháp thông thường đã biết từ hóa học về nhóm bảo vệ, tốt hơn là bằng phản ứng với axit, ví dụ axit trifloaxetic, hydro phân với sự có mặt của chất xúc tác paladi, ví dụ paladi trên than hoạt tính, trong dung môi trơ, ví dụ etanol hoặc etyl axetat [cũng xem, ví dụ, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

Dung môi trơ cho bước (XIV) → (XV) là, ví dụ, ete như dietyl ete, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylene glycol dimetyl ete, các hydrocarbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, các halohydrocarbon như diclometan, triclometan, tetraclometan, 1,2-dicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như axeton, etyl axetat, axetonitril, pyridin, dimetyl sulphoxit, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, *N,N'*-dimetylpropylenurê (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidon (NMP). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các dung môi này. Ưu tiên là diclometan, tetrahydrofuran, dimetylformamit hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Các ví dụ về các chất dẫn xuất phosgene thích hợp được sử dụng cho bước (XIV) → (XV) là, ví dụ, *N,N'*-carbonyldiimidazol (CDI), triclometyl clocarbonat (diphosgen), bis(triclometyl) carbonat (triphosgen) hoặc aryl cloformat. Ưu tiên là sử dụng *N,N'*-carbonyldiimidazol (CDI).

Bước (XIV) → (XV) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ -20°C đến +100°C, tốt hơn là ở 0°C đến +60°C. Sự chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, áp suất tăng hoặc áp suất giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar). Thông thường, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Dung môi trơ cho bước (XV) → (II) là, ví dụ, ete như dietyl ete, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylene glycol dimetyl ete, các hydrocarbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, hoặc các dung môi khác như axeton, etyl axetat, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, *N,N'*-dimetylpropylenurê (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidon (NMP). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các dung môi này. Ưu tiên là diclometan, tetrahydrofuran, dimetylformamit hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Bước (XV) → (II) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ -20°C đến +100°C, tốt hơn là ở 0°C đến +60°C. Sự chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất hydro tiêu chuẩn hoặc áp suất tăng (ví dụ từ 1,0 đến 100 bar). Thông thường, áp suất hydro tăng được sử dụng.

Dung môi trơ cho bước (XVI) + (XVII-A) → (XVIII-A) hoặc (XVI) + (XVII-B) → (XVIII-B) hoặc (XXI) + (XXI) → (XXII) là, ví dụ, ete như dietyl ete, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylene glycol dimetyl ete, các hydrocarbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, các halohydrocarbon như diclometan, triclometan, tetraclometan, 1,2-dicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, *N,N'*-dimetylpropylenurê (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidon (NMP). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các dung môi này. Ưu tiên là diclometan.

Bước (XVI) + (XVII-A) → (XVIII-A) hoặc (XVI) + (XVII-B) → (XVIII-B) hoặc (XXI) + (XXI) → (XXII) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ -20°C đến +100°C, tốt hơn là ở 0°C đến +60°C. Sự chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, áp suất tăng hoặc áp suất giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar). Thông thường, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Dung môi trơ cho bước (XVI) + (XVII-A) → (XVIII-A) hoặc (XVI) + (XVII-B) → (XVIII-B) hoặc (XXI) + (XXI) → (XXII) là, ví dụ, các ete như dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, các hydrocarbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, các halohydrocarbon như triclometan, tetraclometan, 1,2-dicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như axeton, etyl axetat, axetonitril, pyridin, dimetyl sulphoxit, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, *N,N'*-dimetylpropylenurê (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidon (NMP). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các dung môi này. Ưu tiên là *N,N*-dimetylformamit.

Bước (XVI) + (XVII-A) → (XVIII-A) hoặc (XVI) + (XVII-B) → (XVIII-B) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 20°C đến +100°C, tốt hơn là ở 0°C đến +60°C 20°C đến +250°C, tốt hơn là ở 100°C đến +200°C. Sự chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, áp suất tăng hoặc áp suất giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar). Thông thường, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Dung môi trơ cho bước (XVIII-A) → (XIX-A) hoặc (XVIII-B) → (XIX-B) là, ví dụ, ete như dietyl ete, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylene glycol dimetyl ete, các hydrocarbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, các halohydrocarbon như diclometan, triclometan, tetraclometan, 1,2-dicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như axeton, etyl axetat, axetonitril, pyridin, dimetyl sulphoxit, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, *N,N'*-dimetylpropylenurê (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidon (NMP). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các dung môi này. Ưu tiên là diclometan và axetonitril.

Bước (XVIII-A) → (XIX-A) hoặc (XVIII-B) → (XIX-B) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 20°C đến +250°C, tốt hơn là ở 100°C đến +200°C. Sự chuyển hóa có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, áp suất tăng hoặc áp suất giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar). Thông thường, áp suất tiêu chuẩn được sử dụng.

Bất kỳ nhóm hydroxyl, amino và/hoặc amido có mặt trong các hợp chất khởi đầu có công thức (II) và (VII) có thể, nếu thích hợp và cần thiết, cũng có thể được sử dụng ở dạng được bảo vệ tạm thời và sau đó được giải phóng lại cuối trình tự phản ứng cụ thể [liên quan đến tính thích hợp, sự đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ này, xem, ví dụ, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

Các hợp chất khác theo sáng chế cũng có thể tùy ý được điều chế bằng cách chuyển hóa các nhóm chức của mỗi phần tử thế, đặc biệt là các nhóm được liệt kê cho R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, việc tiến hành từ các hợp chất có công thức (I) thu được bởi các quy trình trên đây. Các chuyển hóa này được thực hiện bằng các phương pháp thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, các phản ứng như thế ái nhân hoặc thế ái điện tử, oxy hóa, khử, hydro hóa, phản ứng liên kết được xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp, loại bỏ, alkyl hóa, amin hóa, este hóa, sự thủy phân este, ete hóa, thủy phân ete, tạo thành carbonamit, dehydro hóa, và đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ tạm thời.

Các quy trình cụ thể cũng có thể được thấy trong phần thử nghiệm, trong phần điều chế các hợp chất khởi đầu và các chất trung gian.

Các hợp chất theo sáng chế có các tính chất dược lý có giá trị và có thể được dùng để phòng ngừa và điều trị các bệnh ở người và động vật.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế có hiệu lực, ổn định về mặt hóa học của prolyl endopeptidaza của người (PREP, PE, prolyl oligopeptidaza, POP) và là thích hợp cho việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn và các quá trình bệnh lý, đặc biệt là các rối loạn và quá trình bệnh lý trong đó PREP hoặc sản phẩm của PREP PGP (proline-glycine-proline) có tham gia trong quá trình của sự kiện viêm lây nhiễm hoặc không lây nhiễm và/hoặc sự tái cấu tạo mô hoặc mạch.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, chúng đặc biệt bao gồm các rối loạn thuộc con đường hô hấp và phổi, như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), xơ nang (bệnh nhày nhớt, CF), hen và nhóm bệnh phổi mô kẽ (interstitial lung diseases - ILDs), và các rối loạn hệ tim mạch như xơ cứng động mạch và viêm cơ tim.

Dạng COPD đặc biệt bao gồm bệnh tràn khí phổi gây ra bởi khói thuốc lá, viêm phế quản mạn tính (chronic bronchitis - CB), chứng tăng huyết áp phổi ở COPD (PH-COPD), chứng giãn phế quản (BE) và tổ hợp của các bệnh này, đặc biệt là các giai đoạn tiến triển mạn tính của bệnh (AE-COPD).

Các dạng hen bao gồm rối loạn hen có độ nặng khác nhau với các đặc tính dai dẳng hoặc giãn cách, như hen dai dẳng, hen phế quản, hen dị ứng, hen nội tại, hen ngoại sinh và hen gây ra do thuốc hoặc bụi.

Nhóm các bệnh phổi mô kẽ (interstitial lung diseases - ILDs) bao gồm bệnh xơ phổi tự phát (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF), bệnh sacoid phổi và viêm phổi mô kẽ cấp tính, viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu, viêm phổi mô kẽ lympho, viêm tiểu phế quản với rối loạn phổi mô kẽ, viêm phổi tổ chức hóa không rõ nguyên nhân, viêm phổi mô kẽ tróc vảy và viêm phổi mô kẽ tự phát không phân loại được, và các rối loạn phổi mô kẽ u hạt, rối loạn phổi mô kẽ đã biết nguyên nhân và các rối loạn phổi mô kẽ không rõ nguyên nhân.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng các rối loạn khác thuộc con đường hô hấp và của phổi, ví dụ chứng tăng huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial hypertension - PAH) và các dạng tăng huyết áp phổi (pulmonary hypertension - PH) khác, hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (bronchiolitis obliterans syndrome - BOS), hội chứng suy hô hấp cấp (acute respiratory distress syndrome - ARDS), tổn thương phổi cấp tính (acute lung damage - ALI), thiếu hụt alpha-1 antitrypsin (AATD) và xơ nang (cystic fibrosis - CF), các dạng khác nhau của viêm phế quản (viêm phế quản mạn tính, viêm phế quản do lây nhiễm, viêm phế quản ưa eosin),

chứng giãn phế quản, viêm phổi, bệnh phổi và bệnh liên quan ở nông dân, bệnh ho và các dạng nhiễm lạnh có nguyên nhân do lây nhiễm hoặc không lây nhiễm (ho do viêm mạn tính, ho do khám bệnh hoặc điều trị), chứng viêm màng nhày (bao gồm viêm mũi liên quan đến thuốc, viêm mũi vận mạch và viêm mũi dị ứng phụ thuộc mùa, ví dụ sốt mùa cỏ khô), và polyp.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tim mạch, ví dụ chứng huyết áp cao (cao huyết áp), chứng suy tim, chứng rối loạn tim mạch vành, chứng đau thắt ngực thường xuyên và không thường xuyên, chứng cao huyết áp động mạch thận, các rối loạn mạch tim và ngoại vi, chứng loạn nhịp tim, chứng loạn nhịp tim thất và hang và chứng rối loạn dẫn truyền như, ví dụ, blốc nhĩ thất độ I đến III (atrioventricular blocks degrees I-III - AB block I-III), chứng loạn nhịp nhanh trên thất, chứng rung cơ hang, chứng cuồng động nhĩ, chứng rung cơ thất, chứng cuồng động thất, chứng loạn nhịp nhanh thất, chứng tim nhịp nhanh xoắn đỉnh, chứng ngoại tâm thu thất và hang, chứng ngoại tâm thu chỗ nối AV, hội chứng nút xoang bệnh, chứng ngất, chứng nhịp nhanh vòng vào lại tại nút nhĩ thất, hội chứng Wolff-Parkinson-White, hội chứng vành cấp (acute coronary syndrome - ACS), các rối loạn tim tự miễn (chứng viêm màng ngoài tim, chứng viêm màng trong tim, chứng viêm van tim, chứng viêm áo động mạch, bệnh cơ tim), bệnh cơ tim boxer, chứng phình mạch, sốc như sốc do tim, sốc nhiễm khuẩn và sốc phản vệ, ngoài ra để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu máu cục bộ như chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, chứng nhồi máu cơ tim, chứng đột quỵ, chứng phì đại tim, cơn thiếu máu não cục bộ và thoáng qua, chứng tiền sản giật, các rối loạn tim mạch viêm, chứng co thắt động mạch vành và động mạch ngoại vi, các chứng phù như, ví dụ, chứng phù phổi, chứng phù não, chứng phù thận hoặc chứng phù do suy tim, các rối loạn tuần hoàn ngoại vi, tổn thương ngập lại, chứng huyết khối động mạch và tĩnh mạch, chứng albumin vi niệu, thiểu năng cơ tim, loạn chức năng nội mô, tổn thương mạch máu lớn và mạch máu nhỏ (bệnh viêm mạch máu), và cũng phòng ngừa chứng tái phát hẹp, ví dụ sau các liệu pháp làm tan huyết khối, tạo hình mạch máu bằng thủ thuật nong động mạch qua da (percutaneous transluminal angioplasty - PTA), tạo hình mạch vành trong lòng mạch qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA), cấy ghép tim và phẫu thuật nối tắt.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "chứng suy tim" bao gồm cả các dạng cấp tính và mạn tính của chứng suy tim, và cũng bao gồm các loại bệnh có liên quan và cụ thể

của chúng, như chứng suy tim mất bù cấp, chứng suy tim bên phải, chứng suy tim bên trái, chứng suy yếu tổng thể, bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, bệnh giãn cơ tim, chứng phì đại cơ tim, bệnh cơ tim tự phát, những khuyết tật tim bẩm sinh, khuyết tật van tim, chứng suy tim đi kèm với khuyết tật van tim, chứng hẹp van hai lá, chứng thiểu năng van ba lá, chứng hẹp van động mạch chủ, chứng thiểu năng van động mạch chủ, chứng hẹp van ba lá, chứng thiểu năng van ba lá, chứng hẹp van động mạch phổi, chứng thiểu năng van động mạch phổi, khuyết tật van tim kết hợp, chứng viêm cơ tim (viêm cơ tim), viêm cơ tim mạn tính, viêm cơ tim cấp tính, viêm cơ tim do virus, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim do rượu, các rối loạn về lưu trữ của tim, và chứng suy tim tâm trương và tâm thu.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thận, cụ thể là suy giảm chức năng của thận và suy thận. Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "suy giảm chức năng của thận" và "suy thận" bao hàm cả các triệu chứng cấp tính và mạn tính của nó, cũng như các rối loạn thận liên quan đến hoặc gây ra như chứng giảm tưới máu thận, chứng tụt huyết áp trong lọc máu, bệnh nghẽn đường niệu, bệnh tiểu cầu thận, bệnh viêm thận-tiểu-cầu, bệnh viêm thận-tiểu-cầu cấp, chứng xơ cứng tiểu cầu thận, bệnh ống thận - kẽ thận, các rối loạn thận như bệnh thận bẩm sinh và nguyên phát, chứng viêm thận, rối loạn thận miễn dịch như đào thải ghép thận và rối loạn thận do phức hợp miễn dịch gây ra, bệnh thận do chất độc gây ra, bệnh thận do tác nhân tương phản gây ra, bệnh thận do đái tháo đường và không do đái tháo đường, chứng viêm thận - bể thận, u nang thận, chứng xơ hóa thận, chứng xơ hóa thận gây tăng huyết áp và hội chứng hư thận, có thể được đặc trưng hóa nhờ chẩn đoán ví dụ creatinin thấp bất bình thường và/hoặc bài tiết nước, nồng độ ure, nitơ, kali và/hoặc creatinin trong máu cao bất bình thường, hoạt tính của các enzym thận thay đổi, ví dụ, glutamyl synthetaza, nồng độ molal đồng thẩm áp của nước tiểu hoặc tích nước tiểu thay đổi, lượng albumin vi niệu tăng, mất protein nhiều theo đường tiểu, các tổn thương ở cầu thận và tiểu động mạch, giãn tiểu quản, tăng phophat huyết và/hoặc cần lọc máu. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trị và/hoặc phòng ngừa di chứng của sự suy giảm chức năng của thận, ví dụ chứng cao huyết áp, phù phổi, chứng suy tim, chứng tăng ure huyết, chứng thiếu máu, rối loạn điện giải (ví dụ chứng tăng kali huyết, chứng giảm natri huyết) và rối loạn về xương và chuyển hóa cacbohydrat.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn của hệ niệu như, ví dụ, hội chứng tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate syndrome - BPS), u tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate hyperplasia - BPH), chứng mở rộng tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate enlargement - BPE), chứng tắc nghẽn lối ra của nước tiểu từ bàng quang (bladder outlet obstruction - BOO), các hội chứng đường tiết niệu dưới (lower urinary tract syndromes - LUTS), chứng bàng quang tăng hoạt do thần kinh (neurogenic overactive bladder - OAB), chứng không kiềm chế được (incontinence - UI) như, ví dụ, chứng không kiềm chế tiểu được hỗn hợp, chứng không kiềm chế tiểu són được, chứng không kiềm chế tiểu được khi gắng sức hoặc chứng không kiềm chế tiểu được khi đầy bọng đái (mixed urinary incontinence - MUI, urge urinary incontinence - UUI, stress urinary incontinence - SUI, overflow urinary incontinence - OUI), chứng đau chậu hông, và chứng rối loạn cương dương và chứng rối loạn chức năng tình dục nữ.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong điều trị các chứng rối loạn liên quan đến hệ sinh sản của nữa, như u xơ tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, chứng co thắt do đau bụng kinh và sinh non. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng hoặc điều trị chứng mọc lông nhiều hoặc rậm lông.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống viêm và do đó có thể được sử dụng làm các tác nhân chống viêm để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm khuẩn (sepsis - SIRS), suy đa tạng (multiple organ failure - MODS, MOF), các rối loạn viêm thận, bệnh viêm ruột mạn tính ((Inflammatory Bowel Disease - IBD), bệnh Crohn, chứng viêm loét đại tràng), chứng viêm tụy, chứng viêm phúc mạc, chứng viêm bọng đái, chứng viêm niệu đạo, chứng viêm tuyến tiền liệt, chứng viêm mào tinh hoàn, chứng viêm buồng trứng, chứng viêm vòi tử cung, chứng viêm âm đạo, các rối loạn thấp khớp, viêm xương-khớp, các rối loạn viêm hệ thần kinh trung ương, đa xơ cứng, các rối loạn viêm da và các rối loạn viêm mắt.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn xơ hóa ở nội tạng, ví dụ, phổi, tim, thận, tủy xương và đặc biệt là gan, và cả chứng xơ hóa da và các rối loạn xơ hóa mắt. Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "các rối loạn xơ hóa" gồm đặc biệt là các rối loạn như xơ gan, xơ hóa gan, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa màng trong tim, bệnh thận, bệnh viêm thận-tiểu-cầu, chứng xơ hóa kẽ thận, tổn thương xơ hóa do đái tháo đường, chứng xơ hóa tủy xương, chứng xơ hóa phúc mạc

và các rối loạn xơ hóa tương tự, bệnh cứng bì, bệnh cứng bì khu trú, u sùi, sẹo lồi, nơvi, bệnh võng mạc do đái tháo đường, chứng tăng sinh dịch kính - võng mạc và các rối loạn mô liên kết (ví dụ bệnh sacoid). Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng tương tự để thúc đẩy việc làm lành vết thương, kiểm soát sẹo sau phẫu thuật, ví dụ như sau phẫu thuật tăng nhãn áp và được sử dụng trong thẩm mỹ cho da bị lão hóa hoặc keratin hóa.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng thiếu máu như chứng thiếu máu do tan máu, cụ thể là bệnh hemoglobin như thiếu máu tế bào hồng cầu hình liềm và bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, chứng thiếu máu hồng cầu khổng lồ, chứng thiếu máu do thiếu sắt, chứng thiếu máu do mất máu cấp, chứng thiếu máu hoại tủy và chứng thiếu máu không tái tạo được.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị các bệnh ung thư như, ví dụ, ung thư da, bệnh u não, bệnh ung thư vú, bệnh u tủy xương, bệnh bạch cầu, sacom mỡ, caxinom đường dạ dày-ruột, ung thư gan, tụy, phổi, thận, đường tiết niệu, tuyến tiền liệt và đường sinh dục, và cũng bao gồm các khối u ác tính thuộc hệ tăng sinh mô bạch huyết, ví dụ u bạch huyết Hodgkin và không Hodgkin.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng xơ cứng động mạch, chứng suy giảm chuyển hóa lipit và chứng rối loạn mỡ máu (chứng giảm lipoprotein huyết, chứng tăng triglyxerit huyết, chứng tăng lipit huyết, chứng tăng lipit huyết dạng kết hợp, chứng tăng cholesterol huyết, chứng thiếu beta-lipoprotein huyết, bệnh sitosterol huyết), bệnh u vàng, bệnh Tangier, chứng nhiễm mỡ, chứng béo phì, các rối loạn chuyển hóa (hội chứng chuyển hóa, tăng glocoza huyết, chứng đái tháo đường phụ thuộc insulin, chứng đái tháo đường không phụ thuộc insulin, chứng đái tháo đường trong thời kỳ mang thai, chứng tăng insulin huyết, kháng insulin, chứng không dung nạp glucoza và các di chứng của bệnh đái tháo đường, như bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường và bệnh thần kinh do đái tháo đường), các rối loạn của đường dạ dày-ruột và bụng (viêm lưỡi, viêm lợi, viêm nha chu, viêm thực quản, viêm dạ dày-ruột tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh tế bào mast, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết, bệnh viêm trực tràng, bệnh ngứa hậu môn, bệnh tiêu chảy, bệnh celiac, bệnh viêm gan, chứng xơ hóa gan, bệnh xơ gan, bệnh viêm tụy và bệnh viêm túi mật), các rối loạn của hệ thần kinh trung ương và các rối loạn thoái hóa thần kinh (chứng đột quỵ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ, bệnh động kinh, chứng trầm cảm, bệnh

đa xơ cứng), các rối loạn miễn dịch, các rối loạn tuyến giáp (cường tuyến giáp), các rối loạn da (bệnh vảy nến, mụn trứng cá, bệnh eczema, bệnh viêm da thần kinh, các dạng khác nhau của chứng viêm da, ví dụ, chứng viêm da abacribus, chứng viêm da ánh sáng, chứng viêm da dị ứng, chứng viêm da do amoniac, chứng viêm da do trầy xước, chứng viêm da tự sinh, chứng viêm da cơ địa, chứng viêm da tạo ra các vết hình lưới do thời tiết (dermatitis calorica), chứng viêm da do cháy nắng, chứng viêm da do thời tiết lạnh, chứng viêm da thuốc mỹ dung, chứng loét da do viêm da, chứng viêm da tróc, chứng viêm da hoại thư, chứng viêm da ứ đọng, chứng viêm da dạng ecpet, chứng viêm da dạng liken, chứng viêm da thể dài, bệnh Paget núm vú, chứng viêm da phát ban do thuốc, chứng viêm da gan bàn tay và gan bàn chân, chứng viêm da ký sinh trùng, chứng viêm da tiếp xúc do dị ứng ánh sáng, chứng viêm da do tác dụng độc hại của ánh sáng, mụn mủ do viêm da, chứng viêm da tăng tiết bã nhờn, cháy nắng, chứng viêm da nhiễm độc, chứng loét Meleney, chứng viêm da tiếp xúc, chứng viêm da do nhiễm khuẩn, chứng viêm da gây sốt và chứng viêm da gây đỏ mặt, và cả bệnh viêm giác mạc, bệnh da bọng nước, bệnh viêm mạch máu, bệnh viêm mô tế bào, bệnh viêm mô mỡ dưới da, bệnh luput ban đỏ, bệnh ban đỏ, bệnh u bạch huyết, bệnh ung thư da, hội chứng Sweet, hội chứng Weber-Christian, bệnh tạo sẹo, bệnh tạo mụn cơm, chứng cước chân tay), các bệnh viêm mắt (bệnh sacoid, bệnh viêm mí mắt, bệnh viêm màng kết, bệnh viêm mống mắt, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh viêm màng mạch, bệnh viêm mắt), các bệnh do virut (do các virut cúm, virut adeno và virut corona gây ra, ví dụ, virut gây bệnh papilom ở người (Human papillomavirus – HPV), virut xytomegalo gây bệnh ở người (Human cytomegalovirus – HCMV), virut gây hội chứng suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus – HIV), virut gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng (Severe acute respiratory syndrome - SARS)), các rối loạn bộ xương và các khớp và cả rối loạn cơ xương (nhiều dạng khác nhau của chứng viêm khớp, ví dụ, chứng viêm khớp do alcapton niệu, chứng viêm khớp cứng, chứng viêm khớp ly, chứng viêm khớp rỉ dịch, sùi khớp, chứng viêm khớp lậu, chứng viêm khớp biến dạng nặng, chứng viêm khớp vảy nến, chứng viêm khớp mủ, chứng viêm khớp dạng thấp, chứng viêm khớp thể thanh mạc, chứng viêm khớp giang mai, lao khớp, chứng viêm khớp do thừa axit uric, chứng viêm khớp thể lông nốt sắc tố, chứng viêm khớp không điển hình, chứng viêm khớp do bệnh ưa chảy máu, chứng viêm khớp tuổi thiếu niên mạn tính, chứng viêm đa khớp dạng thấp và chứng viêm khớp di căn, và ngoài ra hội chứng Still, hội chứng Felty, hội chứng Sjörgen, hội chứng Clutton, hội chứng

Poncet, hội chứng Pott và hội chứng Reiter, nhiều dạng khác nhau của các bệnh khớp, ví dụ, bệnh khớp biến dạng, bệnh khớp thần kinh, bệnh khớp mãn kinh, bệnh khớp vảy nến và bệnh khớp tabét, các chứng xơ cứng toàn thân, nhiều dạng khác nhau của các bệnh viêm cơ, như, ví dụ, bệnh cơ dịch tễ, bệnh cơ xơ, bệnh cơ myoglobinuria, bệnh cơ cốt hóa, bệnh cơ cốt hóa thần kinh, bệnh cơ cốt hóa tăng tiến phức hợp, bệnh cơ mủ, bệnh cơ thấp khớp, bệnh cơ giun xoắn, bệnh cơ vùng nhiệt đới và bệnh cơ thương hàn, và cả hội chứng Günther và hội chứng Münchmeyer), các biến đổi viêm của động mạch (nhiều dạng khác nhau của bệnh viêm động mạch, ví dụ, bệnh viêm áo trong động mạch, bệnh viêm áo giữa động mạch, bệnh viêm quanh động mạch, bệnh viêm toàn động mạch, bệnh viêm động mạch thấp khớp, bệnh viêm động mạch biến dạng, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh viêm động mạch não, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ và bệnh viêm động mạch hạt, và cả hội chứng Horton, hội chứng Churg-Strauss và bệnh viêm động mạch Takayasu), hội chứng Muckle-Well, bệnh Kikuchi, chứng viêm đa sụn, bệnh cứng bì và cả các rối loạn khác có yếu tố viêm hoặc miễn dịch, ví dụ, bệnh đục thủy tinh thể, chứng suy mòn, chứng loãng xương, bệnh gút, chứng không kiềm chế được, bệnh phong, hội chứng Sezary và hội chứng cận ung thư, các phản ứng đào thải sau khi cấy ghép cơ quan và để làm lành vết thương và tạo mạch, đặc biệt là trong trường hợp các vết thương mạn tính.

Vì profin các đặc tính sinh hóa và dược lý của mình, các hợp chất theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn phổi viêm, đặc biệt là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic-obstructive lung disease - COPD), khí thũng phổi, viêm phế quản mạn tính, chứng giãn phế quản, chứng tăng huyết áp phổi ở COPD (PH-COPD), các tiến triển cấp tính ở COPD, xơ nang (bệnh nhày nhớt, CF), hen, và xơ phổi tự phát (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF), hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (bronchiolitis obliterans syndrome - BOS), bệnh xơ cứng động mạch, viêm cơ tim, và da viêm và rối loạn mắt hoặc các rối loạn viêm các cơ quan nội tạng.

Vì profin các đặc tính sinh hóa và dược lý của mình, các hợp chất theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn phổi viêm, đặc biệt là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic-obstructive lung disease - COPD), khí thũng phổi, viêm phế quản mạn tính, chứng giãn phế quản, chứng tăng huyết áp phổi ở COPD (PH-COPD), các tiến triển cấp tính ở COPD, xơ nang (bệnh nhày nhớt, CF), hen, và xơ phổi tự phát

(idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) và hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (bronchiolitis obliterans syndrome - BOS).

Các bệnh đã được mô tả rõ ràng nêu trên ở người cũng có thể xuất hiện với nguyên nhân có thể so sánh được ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị tương tự ở những động vật này bằng hợp chất theo sáng chế.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm việc ức chế, làm chậm, kìm hãm, làm thuyên giảm, làm suy giảm, hạn chế, làm giảm, kiềm chế, đẩy lùi hoặc chữa lành bệnh, tình trạng bệnh lý, rối loạn, tổn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển, tiến trình hoặc sự tiến triển của các tình trạng như vậy và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này. Thuật ngữ "trị liệu" được hiểu là đồng nghĩa với thuật ngữ "điều trị" trong bản mô tả.

Thuật ngữ "phòng ngừa", "dự phòng" và "ngăn ngừa" được sử dụng đồng nghĩa trong ngữ cảnh theo sáng chế và dùng để chỉ sự tránh khỏi hoặc giảm thiểu nguy cơ bị mắc phải, trải qua, chịu đựng hoặc bị bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này.

Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe có thể là một phần hoặc hoàn toàn.

Vì vậy, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt lác các rối loạn nêu trên, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc, nếu cần, kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược lý khác, với điều kiện là sự kết hợp này không dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn và không chấp nhận được. Do đó, sáng chế còn

đề xuất thuốc chứa ít nhất một trong số các hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều thuốc khác, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn được đề cập trên đây. Ví dụ ưu tiên về tổ hợp hoạt chất thích hợp để dùng cho mục đích này bao gồm:

- các nitrat hữu cơ và các chất cho NO, ví dụ natri nitroprussit, nitroglyxerin, isosorbit mononitrat, isosorbit dinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO để hít;
- hợp chất ức chế sự thoái biến guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphat - cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat vòng (cyclic adenosine monophosphat - cAMP), ví dụ các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, đặc biệt là chất ức chế PDE 5 như sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil hoặc lodenafil;
- các chất hoạt hóa không phụ thuộc NO và haem của guanylat xyclaza hòa tan (soluble guanylate cyclase - sGC), đặc biệt như các hợp chất được mô tả trong tài liệu WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;
- các chất kích thích không phụ thuộc NO nhưng phụ thuộc haem của guanylat xyclaza hòa tan (soluble guanylate cyclase - sGC), đặc biệt như riociguat, và hợp chất được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 và WO 2012/059549;
- chất tương tự prostacyclin và chất chủ vận thụ thể IP, ví dụ và tốt hơn là iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol hoặc selexipag;
- chất đối kháng thụ thể endothelin, ví dụ và tốt hơn là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan;
- hợp chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính ở người (HNE), ví dụ và tốt hơn là sivelestat hoặc DX-890 (reltran);
- hợp chất ức chế dòng thác dẫn truyền tín hiệu, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm chất ức chế kinaza, cụ thể là từ nhóm gồm chất ức chế tyrosin kinaza và/hoặc serin/threonin kinaza, ví dụ và tốt hơn là nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib hoặc tandutinib;
- hợp chất ức chế sự thoái biến và sự biến đổi của nền ngoại bào, ví dụ và tốt hơn là các chất ức chế metalloproteaza nền (matrix metalloproteases - MMPs), đặc biệt là chất ức

chế stromelysin, collagenaza, gelatinaza và aggrecanaza (trong ngữ cảnh này đặc biệt là MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 và MMP-13) và chất ức chế metalloelastaza (MMP-12);

- hợp chất phong bế sự gắn kết của serotonin với các thụ thể của nó, ví dụ và tốt hơn là các chất đối kháng của thụ thể 5-HT_{2B} như PRX-08066;
- các chất đối kháng của các yếu tố sinh trưởng, xytokin và chemokin, ví dụ và tốt hơn là các chất đối kháng của TGF-β, CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 và integrin;
- hợp chất ức chế Rho kinaza, ví dụ và tốt hơn là fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 hoặc BA-1049;
- các hợp chất ức chế epoxit hydrolaza hòa tan (soluble epoxide hydrolase - sEH), ví dụ N,N'-dixyclohexylurea, axit 12-(3-adamantan-1-ylureido)dodecanoic hoặc 1-adamantan-1-yl-3-{5-[2-(2-etoxyetoxy)etoxy]pentyl}ure;
- hợp chất ảnh hưởng đến sự chuyển hóa năng lượng của tim, ví dụ và tốt hơn là etomoxir, dicloaxetat, ranolazin hoặc trimetazidin;
- các chất chống nghẽn như được sử dụng, ví dụ, để điều trị bệnh bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hoặc bệnh hen phế quản, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các chất chủ vận của thụ thể β-adrenergic (βgiả) được dùng bằng cách xông hít hoặc dùng toàn thân và các chất kháng muscarinergic được dùng qua đường xông hít;
- các chất kháng viêm, điều biến miễn dịch, ức chế miễn dịch và/hoặc gây độc tế bào, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các corticosteroit được dùng toàn thân hoặc bằng cách xông hít và cũng bao gồm axetylxystein, montelukast, tipelukast, azathioprine, xyclophosphamide, hydroxycarbamide, azithromycin, IFN-, pirfenidone hoặc etanercept;
- chất chống xơ hóa, ví dụ và ưu tiên là pirfenidone, các chất đối kháng thụ thể adenosin A2b, các chất đối kháng thụ thể sphingosine-1-phosphat 3 (S1P3), chất ức chế autotaxin, chất đối kháng thụ thể axit lysophosphatidic 1 (LPA-1), thụ thể axit lysophosphatidic 2 (LPA-2), chất ức chế lysyl oxidaza (LOX), chất ức chế tương tự lysyl oxidaza 2, chất ức chế CTGF, các chất đối kháng IL-13, các chất đối kháng $\alpha_v\beta_6$-integrin, các chất đối kháng TGF-β, chất ức chế con đường truyền tín hiệu WNT hoặc các chất đối kháng CCR2;
- các tác nhân chống huyết khối, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông và tiền tiêu sợi huyết;

- các hoạt chất giảm huyết áp, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các chất đối kháng canxi, các chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất ức chế vasopeptidaza, các chất đối kháng endothelin, chất ức chế, chất phong bế thụ thể-α, chất phong bế thụ thể-β, các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoit và các chất lợi tiểu;
- các chất cải biến quá trình chuyển hóa lipit, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm chất chủ vận thụ thể thyroid, chất ức chế quá trình tổng hợp cholesterol, ví dụ và tốt hơn là chất ức chế quá trình tổng hợp HMG-CoA reductaza hoặc squalen, chất ức chế ACAT, chất ức chế CETP, chất ức chế MTP, PPAR-α, PPAR-γ và/hoặc chát chủ vận PPAR-δ, chất ức chế hấp thu cholesterol, chất ức chế lipaza, chất hấp phụ axit mật dạng polyme, chất ức chế tái hấp thu axit mật và các chất đối kháng lipoprotein(a); và/hoặc
- các chất hóa trị liệu tương tự như các chất được sử dụng, ví dụ, để điều trị khối u ở phổi hoặc các cơ quan khác.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận thụ thể β-adrenergic, ví dụ và tốt hơn là albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalin, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol hoặc salmeterol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với các chất kháng muscarinergic, ví dụ và tốt hơn là ipratropium bromua, tiotropium bromua hoặc oxitropium bromua.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với corticosteroit, ví dụ và tốt hơn là prednisone, prednisolone, metylprednisolone, triamcinolone, dexametasone, beclometasone, betametasone, flunisolide, budesonide hoặc fluticasone.

Tốt hơn nếu các tác nhân chống huyết khối được hiểu có nghĩa là các hợp chất được chọn từ nhóm các chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông hoặc các chất tiền tiêu sợi huyết.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế kết tụ tiểu cầu, ví dụ và ưu tiên là aaspirin, clopidogrel, ticlopidine hoặc dipyridamole.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế thrombin, ví dụ và ưu tiên là ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin hoặc clexane.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng GPIIb/IIIa, ví dụ và ưu tiên là, tirofiban hoặc abciximab.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế yếu tố Xa, ví dụ và tốt hơn là rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với heparin hoặc với dẫn xuất heparin có phân tử lượng thấp (low molecular weight - LMW).

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng vitamin K, ví dụ và ưu tiên là coumarin.

Tốt hơn nếu các tác nhân làm giảm huyết áp là các hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các chất đối kháng canxi, các chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế renin, các chất chẹn thụ thể α, các chất chẹn thụ thể β, các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoit, và các chất lợi tiểu.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng canxi, ví dụ và ưu tiên là nifedipin, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chẹn thụ thể α_1, ví dụ và ưu tiên là prazosin.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chẹn thụ thể β, ví dụ và ưu tiên là propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng angiotensin AII, để làm ví dụ và tốt hơn là losartan, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan, eprosartan hoặc azilsartan hoặc chất đối kháng angiotensin AII/chất ức chế NEP kép, ví dụ và ưu tiên LCZ696 (valsartan/sacubitril).

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACE, ví dụ và ưu tiên là enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặc trandopril.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng endothelin, ví dụ và ưu tiên là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế renin, ví dụ và ưu tiên là aliskiren, SPP-600 hoặc SPP-800.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng thụ thể mineralocorticoit, ví dụ và ưu tiên làspironolactone, eplerenone hoặc finerenone.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu, ví dụ và ưu tiên là furosemide, bumetanide, torsemide, bendroflumethiazide, clothiazit, hydroclothiazit, hydroflumethiazide, methyclothiazide, polythiazide, trichlormethiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, quinethazone, acetazolamide, dichlorphenamide, metazolamide, glycerol, isosorbide, mannitol, amiloride hoặc triamterene.

Tốt hơn nếu các chất cải biến chuyển hóa lipit là các hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các chất ức chế CETP, các chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế quá trình tổng hợp cholesterol như các chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc các chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-α, PPAR-γ và/hoặc PPAR-δ, các chất ức chế quá trình hấp thu cholesterol, các chất hấp thụ axit mật dạng polyme, các chất ức chế quá trình hấp thụ lại axit mật, các chất ức chế lipaza và các chất đối kháng lipoprotein(a).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế CETP, ví dụ và tốt hơn là torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 hoặc vacxin CETP (Avant).

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, ví dụ và ưu tiên là D-thyroxin, 3,5,3'-triiodothyronin (T3), CGS 23425 hoặc axitirom (CGS 26214).

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza từ nhóm statin, ví dụ và ưu tiên là lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, ví dụ và ưu tiên là BMS-188494 hoặc TAK-475.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACAT, ví dụ và ưu tiên là avasimibe, melinamit, pactimibe, eflucimibe hoặc SMP-797.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế MTP, ví dụ và ưu tiên là implitapit, BMS-201038, R-103757 hoặc JTT-130.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR-γ, ví dụ và ưu tiên là pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR-δ, ví dụ và ưu tiên là GW 501516 hoặc BAY 68-5042.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình hấp thụ cholesterol, ví dụ và ưu tiên là ezetimibe, tiqueside hoặc pamaquesit.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế lipaza, ví dụ và ưu tiên là orlistat.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất hấp thụ axit mật dạng polyme, ví dụ và ưu tiên là cholestyramin, colestipol, colesolvam, CholestaGel hoặc colestimit.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình hấp thụ lại axit mật, ví dụ và ưu tiên là các chất ức chế ASBT (= IBAT), ví dụ AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng lipoprotein(a), ví dụ và ưu tiên là gemcaben canxi (CI-1027) hoặc axit nicotinic.

Tổ hợp gồm hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác được chọn từ nhóm gồm chất ức chế PDE 5, chất hoạt hóa sGC, chất kích thích sGC, chất

tương tự prostacyclin, chất chủ vận thụ thể IP, các chất đối kháng endothelin, các hợp chất mà ức chế thác truyền dẫn tín hiệu và pirfenidone.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược trơ, không độc, dược dụng, và sử dụng thuốc này cho các mục đích được đề cập trên đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể tác động toàn thân và/hoặc cục bộ. Đối với mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc đặt stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp với các đường dùng này.

Dạng dùng thích hợp để dùng qua đường miệng là các dạng dùng mà hoạt động theo như đã biết và giải phóng hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc hòa tan, chẳng hạn viên nén (viên nén được bao hoặc không được bao, chẳng hạn với lớp bao không tan hoặc tan chậm hoặc kháng dịch vị dạ dày giúp điều chỉnh mức giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén hoặc màng/viên dẹt mà nó phân rã một cách nhanh chóng trong khoang miệng, màng/đông khô, viên nang (chẳng hạn viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén được bao đường, cốm, viên tròn, bột, nhũ tương, hỗn dịch, sol khí hoặc dung dịch.

Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể tránh được bước hấp thụ (ví dụ, diễn ra trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong cột sống hoặc trong thắt lưng) hoặc bị hấp thụ (ví dụ diễn ra bằng cách hít, trong cơ, dưới da, trong da, qua da hoặc trong màng bụng). Các dạng dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Đối với các đường dùng khác, các dạng bào chế sau là thích hợp được nêu làm ví dụ là thuốc dùng để xông hít (bao gồm cả các dụng cụ xông bột, dụng cụ khí dung, sol khí dạng liều), dạng nhỏ giọt, dung dịch hoặc xịt; viên nén dùng tại lưỡi, dưới lưỡi hoặc trong má, viên bao phim/viên dẹt hoặc viên nang, viên đặt, chế phẩm dùng ở tai hoặc mắt, viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xức, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa lipit, mỡ bôi,

kem bôi, hệ điều trị qua da (ví dụ, tấm dán), sữa, hồ nhão, dạng bọt, bột mịn, mô cấy hoặc stent.

Việc dùng qua đường miệng và dùng ngoài đường tiêu hóa là được ưu tiên, đặc biệt là dùng qua đường miệng, dùng trong tĩnh mạch và dùng trong phổi (bằng cách xông hít).

Hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển đổi thành các dạng sử dụng nêu trên. Bước này có thể được hoàn thành theo cách đã biết bằng trộn với tá dược trơ, không độc, dược dụng. Các tá dược này bao gồm chất mang (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ, dung dịch polyetylen glycol), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc tạo ẩm (ví dụ, natri dodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất dính (ví dụ, polyvinylpyrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ, albumin), chất ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ, chất màu vô cơ, ví dụ sắt oxit) và các chất hiệu chỉnh hương và/hoặc mùi.

Nói chung, đã phát hiện rằng sẽ có lợi nếu dùng ngoài đường tiêu hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 mg/kg, tốt hơn nếu là trong khoảng từ 0,01 đến 0,5 mg/kg, trọng lượng cơ thể để thu được hiệu quả. Trong trường hợp dùng theo đường miệng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng. Trong trường hợp dùng trong phổi, lượng dùng thường từ khoảng 0,1 đến 50 mg mỗi lần xông hít.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có thể cần lượng nằm ngoài khoảng nêu trên, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng cá nhân với thành phần hoạt tính, bản chất của dạng bào chế và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng. Do đó, trong một số trường hợp, có thể là đủ nếu sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải dùng lượng cao hơn giới hạn trên đã nêu. Trong trường hợp dùng lượng lớn hơn, nên phân chia lượng này thành nhiều liều riêng rẽ dùng trong ngày.

Các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây nhằm mục đích minh họa sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất thuốc, dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược trơ, không độc, dược dụng, và sử dụng chúng cho các mục đích được đề cập trên đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể tác động toàn thân và/hoặc cục bộ. Đối với mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, âm đạo, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc đặt stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp với các đường dùng này.

Dạng dùng thích hợp để dùng theo đường uống là các dạng hoạt động tuân theo tình trạng kỹ thuật trước đây và phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo phương thức cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng kết tinh và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan, ví dụ viên nén (viên nén không bọc hoặc có bọc, ví dụ có các lớp bọc tan trong ruột hoặc các lớp bọc không hòa tan hoặc hòa tan chậm và kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén phân hủy nhanh trong miệng hoặc dạng màng/viên nhện, màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, viên kết, dạng bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được hoàn thành không cần bước tái hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường động mạch, đường trong tim, trong ống sống hoặc trong ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm việc tái hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, theo đường dưới da, trong da, qua da, trong thủy tinh thể hoặc trong phúc mạc). Các dạng dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Dạng dùng thích hợp đối với các đường dùng khác là, ví dụ, các dạng dược phẩm để xông hít (bao gồm dụng cụ xông bột, khí dung), dạng nhỏ mũi, dung dịch hoặc dạng phun; viên nén để dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc miệng má, màng/mảng cấy hoặc viên nang, viên đạn đặt, dạng nhỏ mắt, mỡ tra mắt, dạng rửa mắt, dạng chèn cho mắt, dạng nhỏ tai, dạng phun, dạng bột, dạng rửa hoặc gạc, viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xức, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa mỡ, nhũ tương, vi nhũ tương, mỡ bôi, kem, hệ điều trị theo đường qua da (ví dụ, tấm dán), sữa, hồ nhão, bọt, dạng bột bụi, dạng cấy implant hoặc dạng stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển đổi thành các dạng sử dụng nêu trên. Việc này có thể được thực hiện theo cách đã biết bằng cách trộn với tá dược dược dụng thích hợp. Các tá dược này bao gồm

- chất độn và các chất mang (ví dụ xenluloza, microcrystalline xenluloza, ví dụ, Avicel®, lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat ví dụ Di-Cafos®),
- nền mỡ (ví dụ vaselin, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, alcohol từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- bazơ dạng thuốc đạn (ví dụ polyetylene glycol, bơ cacao, chất béo dạng rắn),
- các dung môi (ví dụ nước, ethanol, isopropanol, glycerol, propylene glycol, triglyxerit mạch trung bình, dầu béo, polyetylen glycol dạng lỏng, paraffin),
- chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm tác nhân (ví dụ natri dodexyl sulphat, lexitin, phospholipit, các rượu béo, ví dụ, Lanette®, este của axit béo với sorbitan ví dụ, Span®, polyoxyetylene este của axit béo với sorbitan ví dụ Tween®, glyxerit của axit béo với polyoxyetylen ví dụ, Cremophor®, este của axit béo với polyoxetylen, ete của rượu béo với polyoxyetylen, este của axit béo với glyxerol, poloxamer ví dụ, Pluronic®),
- các chất đệm, và các axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, dung dịch natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin),
- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua),
- chất hấp thụ (ví dụ các silic dioxit được tán mịn),
- Các chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất kết dính hoặc chất làm đặc (ví dụ polyvinylpyrrolidone, metyl xeluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza-natri, tinh bột, carbomers, axit polyacrylic, ví dụ Carbopol®, alginat, gelatin),
- chất gây rã (ví dụ tinh bột cải biến, carboxymetyl xenluloza-natri, natri tinh bột glycolat, ví dụ Explotab®, polyvinylpyrolidon được tạo liên kết chéo, croscarmeloza-natri, ví dụ AcDiSol®),
- chất điều chỉnh tốc độ chảy, chất gây trơn, chất gây trượt và chất tách khuôn (ví dụ magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit được tán mịn như, ví dụ Aerosil®),
- các chất phủ (ví dụ đường, shellac) và chất tạo màng để làm màng hoặc màng khuếch tán với khả năng hòa tan nhanh hoặc được điều chỉnh (ví dụ bằng

polyvinylpyrrolidones, ví dụ Kollidon®, polyvinyl alcohol, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza phtalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, polyacrylat, polymetacrylat, ví dụ Eudragit®),

- vật liệu cho viên nang (ví dụ gelatin, hydroxypropyl metyl xenluloza),
- polyme tổng hợp (ví dụ polylactit, polyglycolid, polyacrylat, polymetacrylat ví dụ Eudragit®, polyvinylpyrolidon ví dụ Kollidon®, rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và các copolyme và copolyme khối của chúng),
- chất dẻo hóa (ví dụ polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triaxetin, triaxetyl xitrat, dibutyl phtalat),
- chất tăng cường tính thấm,
- chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa, ví dụ, axit ascorbic ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),
- chất bảo quản (ví dụ paraben, axit sorbic, thiomersal, benzalkonium clorua, clohexidin axetat, natri benzoat),
- thuốc nhuộm màu (ví dụ các chất màu vô cơ như, ví dụ, các oxit sắt titan dioxit),
- chất tạo hương, chất làm ngọt, chất điều chỉnh vị và/hoặc mùi.

Ưu tiên là dùng đường miệng hoặc đường ngoài tiêu hóa, đặc biệt là dùng đường miệng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển đổi thành các dạng sử dụng nêu trên. Bước này có thể được hoàn thành theo cách đã biết bằng trộn với tá dược trơ, không độc, dược dụng. Các tá dược này bao gồm chất mang (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ, dung dịch polyetylen glycol), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc tạo ẩm (ví dụ, natri dodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất dính (ví dụ, polyvinylpyrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ, albumin), chất ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ, chất màu vô cơ, ví dụ sắt oxit) và các chất hiệu chỉnh hương và/hoặc mùi.

Trong trường hợp dùng theo đường ngoài tiêu hóa, liều lượng có lợi thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 6 mg để đạt được kết quả hữu hiệu. Khi dùng đường miệng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg khối lượng cơ thể.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có thể cần lượng nằm ngoài khoảng nêu trên, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng cá nhân với thành phần hoạt tính,

bản chất của dạng bào chế và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng. Do đó, trong một số trường hợp, có thể là đủ nếu sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải dùng lượng cao hơn giới hạn trên đã nêu. Trong trường hợp dùng lượng lớn hơn, nên phân chia lượng này thành nhiều liều riêng rẽ dùng trong ngày.

Các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây nhằm mục đích minh họa sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trừ khi được chỉ dẫn khác đi, tỷ lệ % trong phần thử nghiệm và phần ví dụ dưới đây là tỷ lệ % theo khối lượng; phần là phần theo khối lượng. Các tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ đối với chất lỏng/dung dịch lỏng trong mỗi trường hợp là dựa trên thể tích.

A.Ví dụ thực hiện sáng chế

Chữ viết tắt:

Ac	axetyl
aq.	chứa nước, dung dịch nước
boc	tert-butoxycarbonyl
br.d	vạch đôi rộng (NMR)
br.m	đa vạch (NMR)
br.s	vạch đơn rộng (NMR)
br.t	vạch ba rộng (NMR)
c	nồng độ
cat.	xúc tác
d	vạch đôi (NMR)
de	lượng dư chất đồng phân không đối quang
TLC	sắc ký lớp mỏng
DCI	ion hóa hóa học trực tiếp (trong MS)
dd	cặp vạch đôi (NMR)
ddd	cặp vạch đôi kép (NMR)
dist.	chưng cất
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
DIEA	*N,N*-diisopropyletylamin
DMAP	4-*N,N*-dimetylaminopyridin
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulphoxit
DSC	phân tích nhiệt lượng quét vi sai
dt	Cặp vạch ba (NMR)
EDC	*N'*-(3-dimetylaminopropyl)-*N*-etylcarbodiimit hydroclorua
ee	lượng dư chất đồng phân đối ảnh
ent	tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, chất đồng phân đối ảnh
eq.	đương lượng
ESI	ion hóa phun điện tử (trong MS)

Et	etyl
GC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký khí
h	giờ
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat
HBTU	*O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexafluorophosphate
HOBt	1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao, áp suất cao
ID	Đường kính trong:
iPr	isopropyl
J	hằng số kết hợp (NMR)
conc.	đậm đặc
LC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký lỏng
m	đa vạch (NMR)
Me	metyl
min	phút
MPLC	sắc ký lỏng áp suất trung bình
MS	phổ khối
MTBE	metyl *Tert-butyl* ete
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	paladi trên than hoạt tính
pH	phenyl
PyBOP	benzotriazol-1-yloxytris(pyrolidino)phosphonium hexafluorophosphate
quant.	định lượng (trong hiệu suất)
rac	raxemic, raxemat (triệt quang)
RT	nhiệt độ trong phòng
R_t	thời gian lưu (trong HPLC)
mp	Điểm nóng chảy:
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
t	vạch ba (NMR)
tBu	*Tert-butyl*
tert	bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
TFAA	trifloaxetic anhydrit
THF	tetrahydrofuran
TPPO	triphenylphosphin oxit
UV	phổ tử ngoại
v/v	tỷ lệ thể tích/thể tích (của dung dịch)

Các phương pháp HPLC, GC-MS và LC-MS

Phương pháp 1:

Thiết bị: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 2,1 mm; chất rửa giải A: 1 l nước + 0,25 ml 99% axit formic, chất rửa giải

B: 1 l axetonitril + 0,25 ml 99% axit formic; gradient: 0,0 phút 90% A → 0,3 phút 90% A → 1,7 phút 5% A → 3,0 phút 5% A; nhiệt độ lò: 50°C; tốc độ dòng: 1,20 ml/phút; Phát hiện UV: 205305 nm.

Phương pháp 2:

Thiết bị: Thermo DFS, Trace GC Ultra; cột: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; tốc độ dòng heli không đổi: 1,20 ml/phút; lò: 60°C; đầu vào: 220°C; gradient: 60°C, 30°C/phút → 300°C (giữ trong 3,33 phút).

Phương pháp 3:

Loại thiết bị MS: Thermo Scientific FT-MS; UHPLC+ loại thiết bị: Thermo Scientific UltiMate 3000; cột: Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm, C18 1,8 µm; chất rửa giải A: 1 l nước + 0,01% axit formic; chất rửa giải B: 1 l axetonitril + 0,01% axit formic; gradient: 0,0 phút 10% B → 2,5 phút 95% B → 3,5 phút 95% B; nhiệt độ lò: 50°C; tốc độ dòng: 0,90 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm/khoảng tích hợp tối ưu 210-300 nm

Phương pháp 4:

Thiết bị: Waters ACQUITY SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; chất rửa giải A: 1 l nước + 0,25 ml 99% axit formic, chất rửa giải B: 1 l axetonitril + 0,25 ml 99% axit formic; gradient: 0,0 phút 90% A → 1,2 phút 5% A → 2,0 phút 5% A; lò: 50°C; tốc độ dòng: 0,40 ml/phút; Phát hiện UV: 208-400 nm.

Phương pháp 5:

Thiết bị: HP 1100 Series với LC/MSD SL; cột: CS MultoKrom 100-3 C18 60x4,6 mm; chất rửa giải A: 1 l nước + 10 ml 99% axit formic, chất rửa giải B: 1 l + 10 ml 99% axit formic; gradient: 0,0 phút 80% A -> 8,0 phút 10% A -> 10,0 phút 10% A; tốc độ dòng: 1,00 ml/phút; phát hiện DAD: 120 – 800 nm.

Phương pháp 6:

MS Thiết bị: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument Waters UPLC Acquity; cột: Waters BEH C18 1,7 µ 50 x 2,1 mm; chất rửa giải A: 1 l nước + 0,01 mol amoni format, chất rửa giải B: 1 axetonitril; gradient: 0,0 phút 95% A → 0,1 phút 95% A → 2,0 phút 15% A → 2,5 phút 15% A→ 2,51 phút 10% A → 3,0 phút 10% A; lò: 40°C; tốc độ dòng: 0,5 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm

Phương pháp 7:

Thiết bị: Waters Acquity, Waters Acquity Autosampler; cột: XBridge BEH C18 2,5 µm 2,1 x 50 mm (UPLC LG 500 nm); chất rửa giải A: 10 mM amoni hydrocarbonat pH 10,

chất rửa giải B: axetonitril; gradient: 2-98% B trong 0,80 phút, giữ ở 98% B trong 1,30 phút.

Phương pháp 8:

Thiết bị: Waters ACQUITY SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; chất rửa giải A: 1 l nước + 0,25 ml 99% axit formic, chất rửa giải B: 1 l axetonitril + 0,25 ml 99% axit formic; gradient: 0,0 phút 95% A → 6,0 phút 5% A → 7,5 phút 5% A; lò: 50°C; tốc độ dòng: 0,35 ml/phút; Phát hiện UV: 210-400 nm.

Phương pháp 9:

Loại thiết bị MS: ThermoFisher Scientific LTQ-Orbitrap-XL; HPLC loại thiết bị: Agilent 1200SL; cột: Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 mm, SB – C18 2,7 µm; chất rửa giải A: 1 l nước + 0,1% axit trifloaxetic; chất rửa giải B: 1 l axetonitril + 0,1% axit trifloaxetic; gradient: 0,0 phút 2% B → 0,3 phút 2% B → 5,0 phút 95% B → 10,0 phút 95% B; lò: 40°C; tốc độ dòng: 0,75 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm

Phương pháp 10:

Thiết bị: Waters Prep LC/MS System, cột: XBridge C18 5µm 100x30 mm; chất rửa giải A: nước, chất rửa giải B: axetonitril, tốc độ dòng: 65 ml/phút cộng 5 ml 2% axit formic trong nước, nhiệt độ phòng, bước sóng 200-400 nm, nạp tại cột (nạp hoàn tất); profin gradient: trong khoảng 0 đến 2 phút 10% chất rửa giải B, trong khoảng 2 đến 2,2 phút đến 20% chất rửa giải B, trong khoảng 2,2 và 7 phút đến 60% chất rửa giải B, trong khoảng 7 và 7,5 phút đến 92% chất rửa giải B, trong khoảng 7,5 đến 9 phút ở 92% B.

Phương pháp 11:

Thiết bị: Waters Prep LC/MS System, cột: XBridge C18 5µm 100x30 mm; chất rửa giải A: nước, chất rửa giải B: axetonitril, tốc độ dòng: 65 ml/phút cộng với 5 ml 2% axit formic trong nước, nhiệt độ phòng, bước sóng 200-400 nm, nạp tại cột (nạp hoàn tất); profin gradient: trong khoảng 0 đến 2 phút 7,5% chất rửa giải B, trong khoảng 2 và 7 phút đến 35% chất rửa giải B, trong khoảng 7 và 7,5 phút đến 92% chất rửa giải B, trong khoảng 7,5 đến 9 phút ở 92% B.

Phương pháp 12:

Thiết bị: Waters Prep LC/MS System, cột: XBridge C18 5µm 100x30 mm; chất rửa giải A: nước, chất rửa giải B: axetonitril, tốc độ dòng: 65 ml/phút plus 5 ml 2% ammonia trong nước, nhiệt độ phòng, bước sóng 200-400 nm, nạp tại cột (nạp hoàn tất); profin gradient: trong khoảng 0 đến 2 phút 7,5% chất rửa giải B, trong khoảng 2 và 7 phút đến 35% chất

rửa giải B, trong khoảng 7 và 7,5 phút đến 92% chất rửa giải B, trong khoảng 7,5 đến 9 phút ở 92% B.

Phương pháp 13:

Thiết bị MS: Waters SQD2; Instrument HPLC: Waters UPLC; cột: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; chất rửa giải A: nước + 0,025% axit formic, chất rửa giải B: axetonitril (ULC) + 0,025% axit formic; gradient: 0,0 phút 98%A - 0,9 phút 25%A – 1,0 phút 5%A - 1,4 phút 5%A – 1,41 phút 98%A – 1,5 phút 98%A; lò: 40°C; tốc độ dòng: 0,600 ml/phút; Phát hiện UV: DAD; 210 nm.

Phương pháp 14:

Thiết bị: Waters Prep LC/MS System, cột: Phenomenex Kinetex C18 5µm 100x30 mm; chất rửa giải A: nước, chất rửa giải B: axetonitril, tốc độ dòng: 65 ml/phút plus 5 ml 2% axit formic trong nước, nhiệt độ phòng, bước sóng 200-400 nm, nạp tại cột (nạp hoàn tất); profin gradient: trong khoảng 0 đến 2 phút 10% chất rửa giải B, trong khoảng 2 và 2,2 phút đến 20% chất rửa giải B, trong khoảng 2,2 và 7 phút đến 60% chất rửa giải B, trong khoảng 7 và 7,5 phút đến 92% chất rửa giải B, trong khoảng 7,5 đến 9 phút ở 92% B.

Phương pháp 15:

Thiết bị: Waters Single Quad MS System; Thiết bị: Waters UPLC Acquity; cột: Waters BEH C18 1,7 µm 50 x 2,1 mm; chất rửa giải A: 1 l nước + 1,0 ml (25% ammonia)/l, chất rửa giải B: 1 l axetonitril; gradient: 0,0 phút 92% A → 0,1 phút 92% A → 1,8 phút 5% A → 3,5 phút 5% A; lò: 50°C; tốc độ dòng: 0,45 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm (208-400 nm).

Chi tiết hơn:

Trong trường hợp tinh chế hợp chất theo sáng chế bằng sắc kí, đặc biệt là bằng sắc kí cột, các cột gel silica gel được chuẩn bị trước, ví dụ các cột Biotage SNAP, KP-Sil® hoặc KP-NH®, được sử dụng kết hợp với hệ Biotage (SP4® hoặc Isolera Four®). Các chất rửa giải được sử dụng là gradient của hexan/etyl axetat hoặc diclometan/metanol.

Trong trường hợp tinh chế hợp chất theo sáng chế bằng HPLC điều chế bằng các phương pháp được mô tả trên đây, trong đó các chất rửa giải chứa các chất phụ gia, ví dụ axit trifloaxetic, axit formic hoặc ammonia, các hợp chất theo sáng chế có thể thu được ở dạng muối, ví dụ là muối trifloaxetat, format hoặc amoni, nếu các hợp chất theo sáng chế có đủ chức năng axit hoặc bazơ. Muối như vậy có thể được chuyển hóa thành bazơ hoặc

axit tự do tương ứng bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Ngoài ra, các amidin có thể có mặt làm các hợp chất tự do hoặc một phần (phụ thuộc vào việc điều chế nếu axit axetic được bao gồm) làm muối axetat hoặc các solvat axetat.

Trong trường hợp tổng hợp các chất trung gian và các ví dụ thực hiện theo sáng chế được mô tả dưới đây, bất kỳ hợp chất cụ thể ở dạng muối của bazơ hoặc axit tương ứng thường là muối của thành phần tỷ lượng chính xác chưa biết, như được thu bởi quy trình điều chế và/hoặc tinh chế tương ứng. Trừ khi được mô tả chi tiết hơn, ngoài tên và các công thức cấu trúc, như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri" hoặc "x axit clohydric, "x CF_3COOH", "x Na^+" do đó không nên được hiểu theo nghĩa tỷ lượng trong trường hợp các muối như vậy, mà có đặc tính mô tả đơn thuần liên quan đến các thành phần tạo thành muối có mặt trong đó.

Điều này áp dụng một cách tương ứng nếu việc tổng hợp các hợp chất trung gian hoặc các ví dụ thực hiện hoặc muối của chúng thu được ở dạng solvat, ví dụ hydrat, của thành phần tỷ lượng chưa biết (nếu chúng là loại xác định) bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả.

Ngoài ra, các amit bậc hai theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng các chất đồng quay/hỗn hợp các đồng phân, đặc biệt là trong các thử nghiệm NMR. Các con số về độ tinh khiết là thường dựa trên tích phân đỉnh tương ứng trong phổ sắc kí LC/MS, nhưng cũng có thể đã được xác định với sự hỗ trợ của phổ ^{1}H NMR. Nếu không có thông tin về độ tinh khiết được chỉ ra, độ tinh khiết thường là 100% theo tích phân đỉnh tự động trong phổ sắc kí LC/MS, hoặc độ tinh khiết đã không được xác định một cách rõ ràng.

Hiệu suất báo cáo dưới dạng % so với lý thuyết thường được hiệu chỉnh đối với độ tinh khiết nếu độ tinh khiết < 100% được chỉ ra. Trong các mẻ chứa dung môi hoặc tạp nhiễm, hiệu suất hình thức có thể là ">100%"; trong các trường hợp này hiệu suất không được hiệu chỉnh cho dung môi hoặc độ tinh khiết.

Trong tất cả các dữ liệu phổ ^{1}H NMR, độ dịch chuyển hóa học δ[ppm] = được đưa ra theo ppm.

Độ bội của tín hiệu proton trong phổ ^{1}H NMR được báo cáo trong các biểu đồ dưới đây thể hiện dạng tín hiệu được quan sát trong mỗi trường hợp và không xem xét đến bất kỳ hiện tượng tín hiệu trật tự cao hơn. Nhìn chung, độ dịch chuyển hóa học nêu ra đề cập

đến tâm tín hiệu xem xét. Trong trường hợp đa vạch, khoảng cách được đưa ra. Các tín hiệu bị che bởi dung môi hoặc nước có thể được gán thử hoặc chưa được liệt kê. Tín hiệu mở rộng đáng kể – gây ra bởi, ví dụ, sự quay nhanh của các gốc phân tử hoặc vì sự trao đổi các proton – là cũng được gán thử (thường được đề cập đến là đa vạch rộng hoặc vạch đơn rộng) hoặc không được liệt kê.

Các điểm nóng chảy và các khoảng điểm nóng chảy, nếu được thể hiện, là chưa được hiệu chỉnh.

Dữ liệu ^{1}H NMR của các chất trung gian tổng hợp được lựa chọn và các ví dụ thực hiện được nêu ở dạng danh sách đỉnh ^{1}H NMR. Cho mỗi đỉnh tín hiệu, trước tiên δ[ppm] = giá trị theo ppm và sau đó cường độ tín hiệu trong các ngoặc tròn được liệt kê. δ[ppm] = cặp số giá trị/cường độ tín hiệu cho các đỉnh tín hiệu được liệt kê với sự phân tách với nhau bằng dấu phẩy. Danh sách đỉnh, ví dụ, do đó được đưa ra ở dạng sau đây: δ[ppm] = $_1$ (cường độ$_1$), δ[ppm] = $_2$ (cường độ$_2$), ... , δ[ppm] = $_i$ (cường độ$_i$), ... , δ[ppm] = $_n$ (cường độ$_n$).

Cường độ của các tín hiệu rõ nét tương ứng với độ cao của các tín hiệu này trong ví dụ được in ra của phổ NMR tính bằng cm và thể hiện các tỷ lệ thực của các cường độ tín hiệu so với các tín hiệu khác. Trong trường hợp tín hiệu rộng, một số đỉnh hoặc giá trị trung bình của cường độ tín hiệu và cường độ tương đối của nó có thể được thể hiện trong phép so sánh với tín hiệu cường độ mạnh nhất trong phổ. Danh sách các đỉnh ^{1}H NMR là tương tự như dữ liệu ^{1}HNMR được in ra thông thường và do đó thường chứa tất cả các đỉnh được liệt kê trong diễn giải NMR thông thường. Ngoài ra, giống như các bản in ^{1}H NMR thông thường, danh sách đỉnh có thể thể hiện các tín hiệu của dung môi, các tín hiệu của chất đồng phân lập thể của các hợp chất đích mà cũng được đề xuất bởi sáng chế, và/hoặc các đỉnh của tạp chất. Các đỉnh của chất đồng phân lập thể của các hợp chất đích và/hoặc các đỉnh của tạp chất thường có cường độ ở mức trung bình thấp hơn so với đỉnh của các hợp chất đích (ví dụ, với độ tinh khiết > 90%). Các chất đồng phân lập thể và/hoặc tạp chất như vậy có thể là đặc trưng trong quy trình điều chế cụ thể. Do đó, các đỉnh của chúng có thể giúp để nhận khả năng mô phỏng của quy trình điều chế của tác giả sáng chế với việc tham chiếu "các dấu ấn sản phẩm phụ". Chuyên gia tính toán đỉnh của các hợp chất đích bằng các phương pháp đã biết (MestreC, mô phỏng ACD, hoặc sử dụng các giá trị kỳ vọng đánh giá theo thực nghiệm) nếu cần thiết, có thể tách riêng đỉnh của các hợp chất đích, tùy ý sử dụng các bộ lọc cường độ bổ sung. Việc tách riêng này có thể tương

tự như việc chọn đỉnh cần quan tâm trong diễn giải ^{1}H NMR thông thường. Mô tả chi tiết về việc trình bày dữ liệu NMR dưới dạng danh sách đỉnh có thể được tìm thấy trong ấn phẩm "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (cf. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 August 2014, hoặc trên trang web http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures). Theo thông lệ lựa chọn đỉnh được mô tả trong ấn phẩm Research Disclosure Database Number 605005, thông số "Chiều cao tối thiểu" có thể được đặt trong khoảng từ 1% đến 4%. Tùy thuộc vào loại cấu trúc hóa học và/hoặc tùy thuộc vào nồng độ của hợp chất cần phân tích, có thể nên đặt thông số "Chiều cao tối thiểu" với các giá trị <1%.

Tất cả các chất phản ứng hoặc thuốc thử mà việc điều chế chúng không được mô tả một cách rõ ràng dưới đây được mua trên thị trường từ các nguồn dễ tiếp cận theo cách thông thường. Đối với tất cả các chất phản ứng hoặc thuốc thử khác mà việc điều chế chúng không được mô tả dưới đây và không thể mua được trên thị trường hoặc thu được từ những nguồn khác mà không dễ tiếp cận theo cách thông thường, tham khảo các tài liệu đã công bố trong đó quy trình điều chế chúng được mô tả.

Trong các chất trung gian và các ví dụ thực hiện được mô tả dưới đây, dấu hiệu nhận diện "5*RS*" trong tên IUPAC của ví dụ xem xét, kết hợp với thuật ngữ "triệt quang", có nghĩa là đó là hỗn hợp triệt quang của chất đồng phân đối ảnh 5*R* (kí tự thứ nhất → sau số vị trí trong "5*RS*") với chất đồng phân đối ảnh 5*S* tương ứng (→ kí tự thứ hai sau số vị trí). Dấu hiệu nhận dạng "5*RS*" kết hợp với thể hiện "chất đồng phân đối ảnh 1" và "chất đồng phân đối ảnh 2" có nghĩa là các chất này là hai đồng phân đối ảnh ở dạng phân tách, tách biệt, không trải qua bước gán cấu hình tuyệt đối (5*R* hoặc 5*S*) đối với các chất đồng phân đối ảnh này. Các dấu hiệu nhận diện tương tự như "5*SR*" xuất phát từ sự ưu tiên và/hoặc trình tự thay đổi của các thành phần được gọi tên theo quy định về danh pháp IUPAC nên được hiểu theo cách tương tự đối với các chỉ thị này.

Trong các chất trung gian và các ví dụ thực hiện được mô tả dưới đây, dấu hiệu nhận diện "5*RS, 7RS*" trong tên IUPAC của ví dụ xem xét, kết hợp với thuật ngữ "triệt quang", có nghĩa là đó là hỗn hợp triệt quang của chất đồng phân đối ảnh 5*R*, 7R (kí tự thứ nhất → sau số vị trí trong "5*RS*, 7*RS*") với chất đồng phân đối ảnh 5*S, 7S* tương ứng (→ kí tự thứ hai sau số vị trí). Dấu hiệu nhận dạng "5*RS*, 7*RS*" kết hợp với thể hiện "chất đồng phân đối ảnh 1" và "chất đồng phân đối ảnh 2" có nghĩa là các chất này là hai đồng phân đối ảnh ở dạng phân tách, tách biệt, không trải qua bước gán cấu hình tuyệt đối (5*R*,

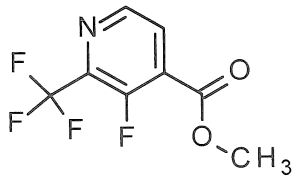
7R hoặc *5S, 7S*) đối với các chất đồng phân đối ảnh này. Các dấu hiệu nhận diện tương tự như "*5SR, 7SR*" xuất phát từ sự ưu tiên và/hoặc trình tự thay đổi của các thành phần được gọi tên theo quy định về danh pháp IUPAC nên được hiểu theo cách tương tự đối với các chỉ thị này.

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự minh họa cấu trúc tinh thể cho ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454. Tương tự, cấu hình (5S) được gán cho các ví dụ 183-188, 190-219, 275-279, 342-402, 404-415, 418-563.

Các hợp chất khởi đầu và các chất trung gian:

Chất trung gian 1

Metyl 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinat

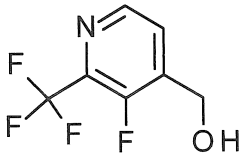


Axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic (1,00 g, 4,78 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml), và axit sulphuric (310 µl, 5,7 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60°C trong 30 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri hydrocarbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Thu được 890 mg (độ tinh khiết 70%, 58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,15 phút; MS (ESIpos): m /z = 224 [M +H]$^+$

Chất trung gian 2

[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metanol

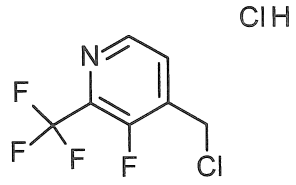


Metyl 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinat (890 mg, độ tinh khiết 70%, 3,99 mmol) được hòa tan trong metanol (5,0 ml), và natri bohydrua (166 mg, 4,39 mmol) được thêm vào từng phần ở 0°C. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa và metanol được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được trộn với etyl axetat và nước. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các

pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 420 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được. Hợp chất được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp.

Chất trung gian 3

4-(Clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin hydroclorua

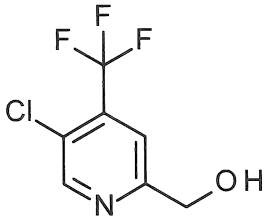


[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metanol (420 mg, 2,15 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và thionyl diclorua (310 µl, 4,3 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, thionyl diclorua (310 µl, 4,3 mmol) và một giọt dimetylformamit được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ và sau đó thionyl diclorua (620 µl, 8,6 mmol) và một giọt dimetylformamit được thêm tiếp vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 379 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

GC-MS (Phương pháp 2): R_t = 2,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 213 [M +H]$^+$

Chất trung gian 4

5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metanol

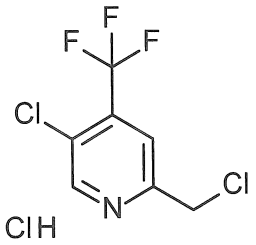


Metyl 5-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (412 mg, 1,72 mmol) được hòa tan trong metanol (20 ml), và natri bohydrua (78,1 mg, 2,06 mmol) được thêm vào từng phần ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được trộn lại với natri bohydrua (35 mg, 0,9 mmol). Sau khi khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được trộn với dung dịch nước amoni clorua bão hòa và metanol được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được trộn với etyl axetat và nước. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 295 mg (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 212 [M +H]$^+$

Chất trung gian 5

5-Clo-2-(clometyl)-4-(triflometyl)pyridin hydroclorua

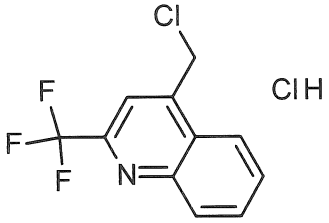


[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metanol (295 mg, 1,39 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml), và thionyl diclorua (200 µl, 2,8 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 274 mg (độ tinh khiết 85%, 63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (0,42), 3,937 (2,06), 4,644 (1,11), 4,903 (16,00), 7,839 (0,47), 8,078 (5,73), 8,296 (0,43), 8,857 (0,51), 8,957 (5,04), 9,102 (0,45).

Chất trung gian 6

4-(Clometyl)-2-(triflometyl)quinoline hydroclorua

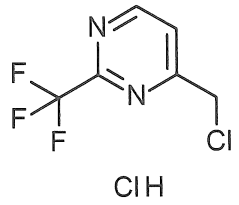


[2-(Triflometyl)quinolin-4-yl]metanol (350 mg, 1,54 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và thionyl diclorua (220 µl, 3,1 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 336 mg (độ tinh khiết 74%, 57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 246 [M +H]$^+$

Chất trung gian 7

4-(Clometyl)-2-(triflometyl)pyrimidin hydroclorua

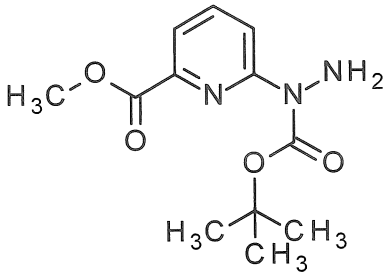


[2-(Triflometyl)pyrimidin-4-yl]metanol (313 mg, 1,76 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và thionyl diclorua (260 µl, 3,5 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 134 mg (độ tinh khiết 61%, 20% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,678 (0,60), 4,946 (16,00), 5,366 (0,57), 7,993 (2,80), 8,006 (2,88), 9,129 (3,11), 9,142 (3,06).

Chất trung gian 8

Metyl 6-[1-(tert-butoxycarbonyl)hydrazino]pyridin-2-carboxylat

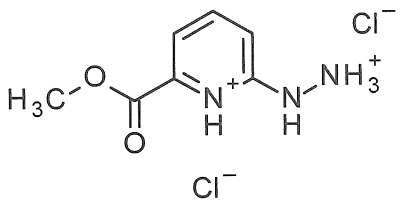


Metyl 6-clopyridin-2-carboxylat (32,5 g, 189 mmol), tert-butyl hydrazincarboxylat (25,0 g, 189 mmol) và xezi carbonat (61,6 g, 189 mmol) trong toluen (325 ml) được tách khí bằng argon, trước khi [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (6,9 g, 10 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được lọc qua kieselguhr. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: metanol/diclometan 4/96). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và được khuấy bằng metyl Tert-butyl ete. Thu được 28,8 g (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 3,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 268 [M +H]$^+$

Chất trung gian 9

2-(Diazan-2-ium-1-yl)-6-(metoxycarbonyl)pyridinium diclorua

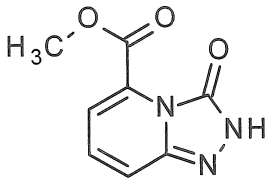


Metyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}pyridin-2-carboxylat (29,8 g, 112 mmol) được hòa tan trong dioxan (150 ml), và axit clohydric (112 ml, 446 mmol, 4 M trong dioxan) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và được pha loãng bằng metyl Tert-butyl ete (500 ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ, chất rắn được lọc ra, được rửa bằng metyl Tert-butyl ete và được làm khô. Thu được 28,8 g (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 0,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 168 [M +H]$^+$

Chất trung gian 10

Metyl 3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

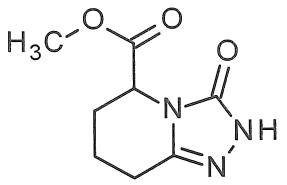


2-(Diazan-2-ium-1-yl)-6-(metoxycarbonyl)pyridinium diclorua (28,8 g, 112 mmol) được hòa tan trong THF (500 ml), và trietylamin (46 ml, 335 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó, 1,1-carbonyldiimidazol (19,9 g, 123 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào dung dịch nước axit clohydric pha loãng và được chiết bằng diclometan/metanol 9/1. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tạo huyền phù trong etyl axetat và được khuấy qua đêm. Sau khi lọc và làm khô, thu được 11,4 g (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 194 [M +H]$^+$

Chất trung gian 11

Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



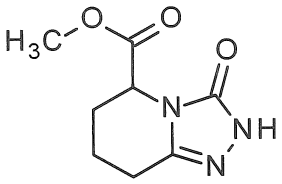
Metyl 3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (17,6 g, 91,1 mmol) và paladi trên than (1,0 g, 10%) được tạo huyền phù trong metanol (500 ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (10 bar) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr. Dịch lọc được cô đặc, và thu được 17,8 g (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 198 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD) δ [ppm]= 1,64 - 1,74 (br, 1H), 1,89 - 1,97 (br, 1H), 2,15 - 2,29 (br, 2H), 2,60 - 2,69 (m , 1H), 2,77 (dt, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,63 (dd, 1H).

Chất trung gian 12

Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) được phân tách bằng SFC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 33,20 g được hòa tan trong 200 ml metanol; thể tích nạp: 4,0 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 20 µm, 360 x 50 mm; rửa giải: CO_2/i-propanol 80/20; tốc độ dòng: 400 g/phút; nhiệt độ 35°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 15,7 g chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 15,8 g chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1

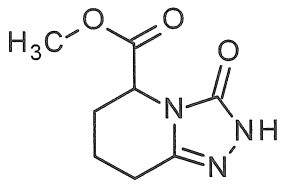
SFC phân tích bất đối: R_t = 2,76 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; rửa giải: CO_2/i-propanol 80:20; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 198 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 1,45 – 1,60 (m , 1H), 1,75 – 1,84 (m , 1H), 1,98 – 2,17 (m , 2H), 2,48 – 2,58 (m , 1H), 2,59 – 2,68 (m , 1H), 3,69 (s, 3H), 4,51 (dd, 1H), 11,42 (s, 1H).

Chất trung gian 13

Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) được phân tách bằng SFC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 33,20 g được hòa tan trong 200 ml metanol; thể tích nạp: 4,0 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 20 µm, 360 x 50 mm; rửa giải: CO_2/i-propanol 80/20; tốc độ dòng: 400 g/phút; nhiệt độ 35°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 15,7 g chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 15,8 g chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2

SFC phân tích bất đối: R_t = 3,90 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; rửa giải: CO_2/i-propanol 80:20; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 198 [M +H]$^+$

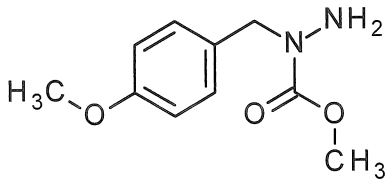
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 1,42 – 1,59 (m , 1H), 1,72 – 1,86 (m , 1H), 1,96 – 2,17 (m , 2H), 2,44 – 2,59 (m , 1H), 2,59 – 2,69 (m , 1H), 3,69 (s, 3H), 4,51 (dd, 1H), 11,42 (s, 1H).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 14

Metyl 1-(4-metoxybenzyl)hydrazincarboxylat



(4-Metoxybenzyl)hydrazin dihydroclorua (1,50 g, độ tinh khiết 80%, 5,33 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml), trietylamin (2,6 ml, 19 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này sau đó được làm lạnh đến 0°C, và metyl carbonocloridat (450 µl, 5,9 mmol), được hòa tan trong diclometan (10 ml), được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng

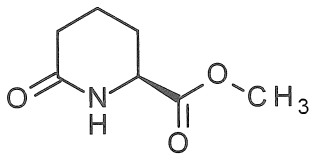
với nước. Pha hữu cơ được loại bỏ, được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,04 g (độ tinh khiết 92%, 85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,08 phút; MS (ESIpos): m /z = 211 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,988 (0,46), 3,314 (7,32), 3,541 (0,79), 3,622 (16,00), 4,397 (7,56), 4,553 (4,94), 6,861 (0,47), 6,868 (3,43), 6,873 (1,30), 6,885 (1,38), 6,890 (3,96), 6,897 (0,47), 7,161 (3,22), 7,182 (2,79).

Chất trung gian 15

Metyl (2S)-6-oxopiperidine-2-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)



Thêm vào lượng nạp ban đầu của metanol (15 ml) ở 0°C thionyl diclorua (560 µl, 7,7 mmol) và sau đó, theo từng phần, axit (2S)-6-oxopiperidine-2-carboxylic (1,00 g, 6,99 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được trộn với toluen và trietylamin (1,9 ml, 14 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 805 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

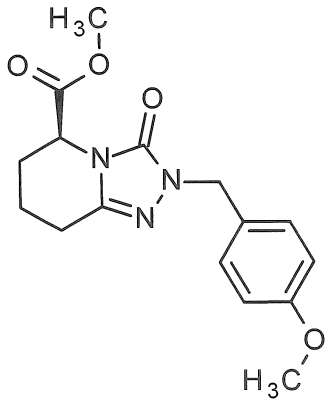
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,26 phút; MS (ESIpos): m /z = 158 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,70), 0,008 (1,69), 1,541 (0,78), 1,550 (1,05), 1,560 (1,24), 1,566 (1,90), 1,575 (2,78), 1,584 (3,48), 1,591 (3,19), 1,594 (3,57), 1,600 (4,36), 1,610 (3,31), 1,619 (4,16), 1,628 (3,71), 1,636 (3,43), 1,644 (5,02), 1,652 (4,23), 1,660 (4,33), 1,668 (4,60), 1,676 (2,96), 1,684 (2,78), 1,693 (1,99), 1,702 (1,75), 1,708 (1,01), 1,717 (0,85), 1,745 (1,91), 1,754 (2,09), 1,759 (2,49), 1,768 (2,39), 1,778 (3,46), 1,787 (3,35), 1,793 (3,60), 1,802 (3,22), 1,810 (2,52), 1,819 (1,83), 1,901 (2,92), 1,910 (3,42), 1,916 (3,20), 1,925 (4,72), 1,935 (4,50), 1,941 (3,46), 1,949 (4,49), 1,959 (3,35), 1,968 (1,78), 1,974 (1,91), 1,983 (1,62), 2,097 (0,90), 2,113 (0,85), 2,128 (11,31), 2,141 (16,00), 2,148 (10,19), 2,156 (7,22), 2,164 (7,72), 2,188 (0,61), 2,192 (0,69), 2,208 (0,70), 2,289 (0,72), 2,306 (1,34), 2,324 (0,85), 2,523 (0,72), 3,168 (4,31), 3,311 (4,19),

3,409 (0,45), 3,480 (0,73), 3,581 (8,47), 3,635 (7,91), 3,849 (0,72), 4,049 (4,37), 4,055 (4,73), 4,063 (8,78), 4,069 (8,78), 4,077 (4,66), 4,083 (4,33), 7,542 (6,15).

Chất trung gian 16

Metyl (5S)-2-(4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)



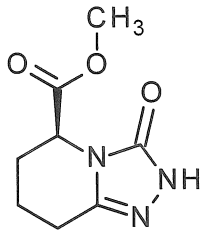
Metyl (2S)-6-oxopiperidine-2-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (300 mg, 1,91 mmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (6,0 ml, 93 mmol) ở nhiệt độ phòng và trong argon. Sau đó, trimetyloxonium tetrafloborat (311 mg, 2,10 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được trộn với DMF (5 ml). Sau đó, metyl 1-(4-metoxybenzyl)hydrazincarboxylat (401 mg, 1,91 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 170°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 156 mg (26% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,02), 1,784 (0,43), 1,795 (0,46), 2,045 (0,41), 2,055 (0,68), 2,068 (0,64), 2,076 (0,62), 2,084 (0,47), 2,092 (0,40), 2,100 (0,48), 2,112 (0,44), 2,120 (0,47), 2,128 (0,45), 2,564 (0,76), 2,578 (0,61), 2,603 (0,56), 2,615 (1,06), 2,627 (0,59), 2,657 (0,47), 2,669 (0,42), 2,829 (0,43), 3,700 (14,01), 3,730 (16,00), 3,743 (0,70), 4,581 (0,93), 4,591 (1,04), 4,597 (1,20), 4,607 (0,91), 4,749 (6,71), 6,882 (3,25), 6,903 (3,86), 7,161 (3,37), 7,183 (2,94).

Chất trung gian 17

Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)



Metyl (5S)-2-(4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (155 mg, 488 µmol) (chất đồng phân đối ảnh) được hòa tan trong axit trifloaxetic (4,5 ml), và hỗn hợp được khuấy ở 150°C trong thiết bị vi sóng trong một giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch được điều chỉnh đến pH 7 với dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Diclometan được thêm vào, và pha nước được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: gradient diclometan/metanol). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, được trộn với etyl axetat và được lọc. Dịch lọc được cô đặc xuống 1 ml, và sản phẩm được kết tinh với 10 ml ete dầu mỏ. Chất rắn được lọc ra và được làm khô trong áp suất giảm. 53,1 mg (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được với ee là 88%.

Lượng dư chất đồng phân đối ảnh được xác định thông qua HPLC phân tích bất đối:

Các giá trị có thể so sánh cho hợp chất triệt quang:

HPLC phân tích bất đối: chất đồng phân đối ảnh 1 R_t = 3,40, chất đồng phân đối ảnh 2 R_t = 4,09 phút, tỉ lệ 1:1 [cột: Daicel Chiraltek® AY-3 3µm 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 1:1, tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm]

Chất đồng phân đối ảnh:

HPLC phân tích bất đối: chất đồng phân đối ảnh 1 R_t = 3,35, chất đồng phân đối ảnh 2 R_t = 4,01 phút, tỉ lệ 6:94 [cột: Daicel Chiraltek® AY-3 3µm 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 1:1, tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm]

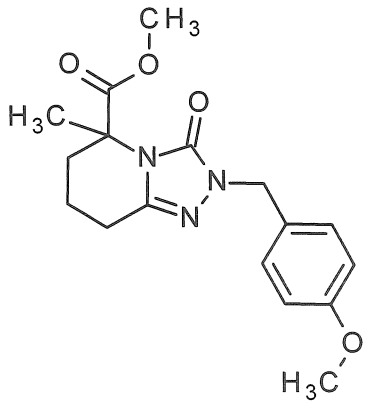
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,506 (0,41), 1,540 (0,44), 1,774 (0,50), 1,787 (0,56), 1,800 (0,48), 1,808 (0,40), 2,026 (0,49), 2,037 (0,75), 2,050 (0,70), 2,061 (0,71), 2,069 (0,52), 2,077 (0,48), 2,085 (0,55), 2,096 (0,54), 2,105 (0,55), 2,113 (0,53), 2,560 (0,95), 2,574 (0,73), 2,601 (0,65), 2,613 (1,22), 2,626 (0,67), 2,655 (0,55), 2,669 (0,46),

3,586 (0,54), 3,687 (16,00), 4,496 (1,07), 4,506 (1,20), 4,511 (1,37), 4,521 (1,06), 11,424 (1,40).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Chất trung gian 18

Metyl (5RS)-2-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Metyl (5RS)-2-metyl-6-oxopiperidine-2-carboxylat (triệt quang) (500 mg, độ tinh khiết 93%, 2,72 mmol, CAS 89115-90-2) đầu tiên được nạp vào diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và trong argon. Sau đó, trimetyloxonium tetrafloborat (442 mg, 2,99 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được trộn với DMF (5 ml). Sau đó, metyl 1-(4-metoxybenzyl)hydrazincarboxylat (571 mg, 2,72 mmol, độ tinh khiết 92%) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 170°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 186 mg (độ tinh khiết 91%, 19% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

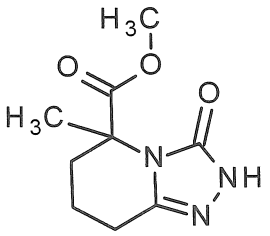
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,589 (0,43), 1,597 (0,42), 1,606 (0,51), 1,623 (0,42), 1,697 (11,51), 1,769 (0,47), 1,782 (0,56), 1,802 (0,43), 1,907 (0,40), 1,935 (0,74), 1,942 (0,63), 1,960 (0,63), 2,023 (0,59), 2,030 (0,65), 2,042 (0,59), 2,050 (0,53), 2,058 (0,40), 2,570 (2,79), 2,586 (1,50), 2,829 (3,14), 3,531 (0,70), 3,645 (0,69), 3,665 (13,44),

3,730 (16,00), 3,742 (4,13), 4,677 (0,71), 4,716 (2,98), 4,736 (2,97), 4,774 (0,71), 5,753 (5,67), 6,885 (3,42), 6,906 (4,16), 6,922 (0,90), 7,148 (3,49), 7,169 (3,14), 7,232 (0,92), 7,253 (0,84), 7,632 (0,93).

Chất trung gian 19

Metyl (5RS)-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



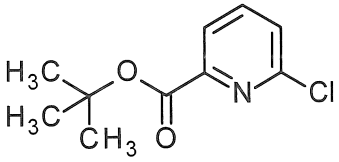
Metyl 2-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (186 mg, 560 µmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (5,0 ml), và hỗn hợp được khuấy ở 150°C (thiết bị vi sóng) trong một giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch được điều chỉnh đến pH 7 với dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Diclometan được thêm vào, và pha nước được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: gradient diclometan/metanol). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 40,5 mg (34% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 212 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,64), 0,008 (0,61), 1,622 (0,54), 1,631 (0,51), 1,640 (0,78), 1,654 (15,63), 1,757 (0,51), 1,771 (0,63), 1,777 (0,57), 1,785 (0,46), 1,792 (0,52), 1,880 (0,46), 1,887 (0,52), 1,903 (0,40), 1,915 (0,92), 1,922 (0,83), 1,938 (0,81), 1,946 (0,65), 1,990 (0,78), 1,998 (0,84), 2,010 (0,73), 2,018 (0,68), 2,025 (0,49), 2,033 (0,43), 2,045 (0,43), 2,568 (3,91), 2,584 (1,91), 3,309 (16,00), 11,369 (1,45).

Chất trung gian 20

Tert-butyl 6-clopyridin-2-carboxylat

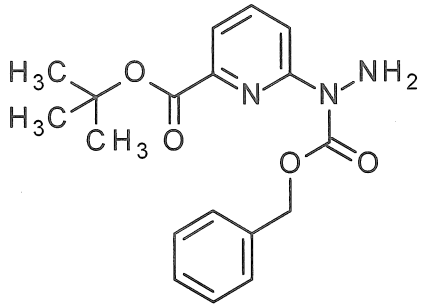


Axit 6-clopicolinic (80,0 g, 0,51 mol) được hòa tan trong pyridin (300 ml) và tert-butanol (1,60 l), sau đó p-toluensulphonyl clorua (194 g, 1,02 mol) được thêm vào từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi thêm dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến thể tích 1,50 l và được pha loãng bằng heptan (500 ml), etyl axetat (500 ml) và nước (500 ml). Pha hữu cơ được loại bỏ, được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 104 g (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 1,61 (s, 9H), 7,45 – 7,48 (dd, 1H), 7,74 – 7,77 (t, 1H), 7,93 – 7,95 (dd, 1H).

Chất trung gian 21

Tert-butyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}pyridin-2-carboxylat



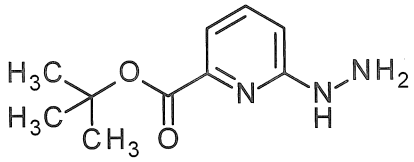
Tert-butyl 6-clopyridin-2-carboxylat (91,1 g, 0,43 mol), benzyl hydrazincarboxylat (70,9 g, 0,43 mol), xezi carbonat (174 g, 0,53 mol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (17,1 g, 32,0 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (1,00 l) trong argon. Bis(dibenzylideneaxeton)paladi(0) (9,76 g, 10,7 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, được lọc qua kieselguhr và được rửa kỹ với etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ, được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc. Dịch lọc được trộn với silica gel, được khuấy trong 10 phút, sau đó được lọc và được rửa kỹ với etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: heptan/etyl axetat 4/1, 2/1, 1/1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 112 g (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 7): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 1,59 (s, 9H), 5,30 (s, 2H), 7,31 – 7,39 (m , 3H), 7,42 – 7,45 (m , 2H), 7,76 – 7,78 (m , 2H), 7,98 – 8,12 (dd, 1H).

Chất trung gian 22

Tert-butyl 6-hydrazinopyridin-2-carboxylat

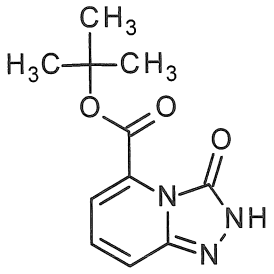


Tert-butyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}pyridin-2-carboxylat (112 g, 0,33 mol) và paladi trên than (11,2 g, 5%) được tạo huyền phù trong toluen (100 ml) và metanol (1,12 l), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr và được rửa bằng metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và 79,9 g (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 1,61 (s, 9H), 6,92 – 6,95 (d, 1H), 7,38 – 7,41 (d, 1H), 7,53 – 7,58 (dd, 1H).

Chất trung gian 23

Tert-butyl 3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl 6-hydrazinopyridin-2-carboxylat (79,9 g, 0,33 mol) được hòa tan trong THF (1,40 l), và 1,1-carbonyldiimidazol (74,3 g, 0,46 mol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi thêm nước (1,0 l), hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và các dung môi dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần nước còn lại được bão hòa bằng natri clorua và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Pha hữu cơ được loại bỏ, được làm khô qua magie sulphat và silica gel, và được lọc. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (SiO_2; rửa giải: heptan/etyl axetat 4/1,

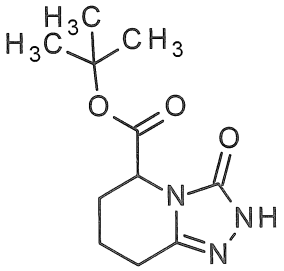
2/1, 1/1, 1/2). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 62,4 g (80% so với lý thuyết cho hai giai đoạn) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 7): R_t = 0,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 180 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 1,62 (s, 9H), 6,62 – 6,64 (dd, 1H), 7,00 – 7,06 (dd, 1H), 7,15 – 7,19 (dd, 1H), 10,86 (br s, 1H).

Chất trung gian 24

Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



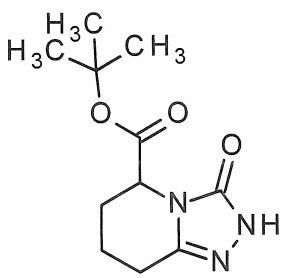
Tert-butyl 3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (34,5 g, 0,15 mol) và paladi trên than (6,90 g, 5%) được tạo huyền phù trong toluen (60 ml) và metanol (500 ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (34,5 bar) trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr và được rửa bằng diclometan/metanol 9/1. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được khuấy bằng etyl axetat trong 30 phút, sau đó được lọc và được cô đặc. Thu được 36,8 g (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 7): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m /z = 240 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 0,53 (s, 9H), 0,74 – 0,91 (m , 1H), 1,01 – 1,13 (m , 1H), 1,21 – 1,32 (m , 1H), 1,47 – 1,56 (m , 1H), 1,88 – 2,00 (m , 1H), 2,17 – 2,26 (dt, 1H), 4,29 – 4,34 (dd, 1H), 11,9 (br s, 1H).

Chất trung gian 25

Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2)



Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) được phân tách bằng SFC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 6,00 g được hòa tan trong 88 ml metanol; thể tích nạp: 4,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 20 µm, 370 x 50 mm; rửa giải: CO_2/i-propanol: 0,0 phút 35% i-propanol, tốc độ dòng: 200 g/phút; 14,0 phút 35% isopropanol, tốc độ dòng: 200 g/phút; 15,0 phút 60% i-propanol, tốc độ dòng: 115 g/phút; 37,0 phút 60% i-propanol, tốc độ dòng: 115 g/phút; 38,0 phút 35% i-propanol, tốc độ dòng: 200 g/phút; 42,0 phút 35% i-propanol, tốc độ dòng: 200 g/phút; nhiệt độ 38°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 2,78 g chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 2,79 g chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2

SFC phân tích bất đối: R_t = 4,20 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; rửa giải: CO_2/i-propanol 70:30; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 239 [M +H]$^+$

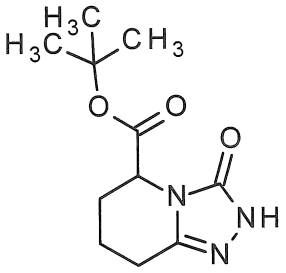
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 1,41 (s, 9H), 1,49 (dq, 1H), 1,72 – 1,84 (m , 1H), 1,95 – 2,10 (m , 2H), 2,46 – 2,56 (m , 1H), 2,59 – 2,68 (m , 1H), 4,35 (t, 1H), 11,36 (s, 1H).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 26

Tert-butyl (5RS)3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) được phân tách bằng SFC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 6,00 g được hòa tan trong 88 ml metanol; thể tích nạp: 4,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 20 µm, 370 x 50 mm; rửa giải: CO_2/i-propanol: 0,0 phút 35% i-propanol, tốc độ dòng: 200 g/phút; 14,0

phút 35% isopropanol, tốc độ dòng: 200 g/phút; 15,0 phút 60% i-propanol, tốc độ dòng: 115 g/phút; 37,0 phút 60% i-propanol, tốc độ dòng: 115 g/phút; 38,0 phút 35% i-propanol, tốc độ dòng: 200 g/phút; 42,0 phút 35% i-propanol, tốc độ dòng: 200 g/phút; nhiệt độ 38°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 2,78 g chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 2,79 g chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1

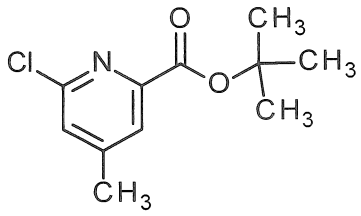
SFC phân tích bất đối: R_t = 1,67 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; rửa giải: CO_2/i-propanol 70:30; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 239 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 1,41 (s, 9H), 1,49 (dq, 1H), 1,81 (dt, 1H), 2,00 – 2,10 (m , 2H), 2,45 – 2,56 (m , 1H), 2,58 – 2,67 (m , 1H), 4,35 (t, 1H), 11,36 (s, 1H).

Chất trung gian 27

Tert-butyl 6-clo-4-metylpyridin-2-carboxylat

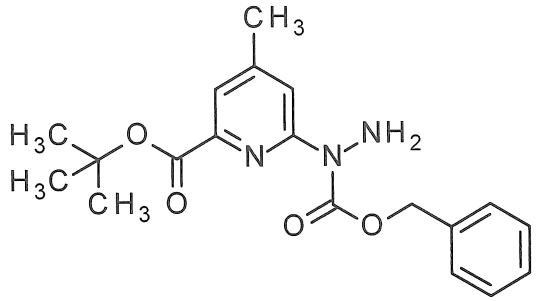


Axit 6-Clo-4-metylpyridin-2-carboxylic (2,50 g, 14,6 mmol) được hòa tan trong pyridin (10 ml) và tert-butanol (50 ml, 520 mmol), và 4-metylbenzenesulphonyl clorua (5,56 g, 29,1 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và xyclohexan/etyl axetat 90/10. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng xyclohexan/etyl axetat 90/10. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 2,89 g (độ tinh khiết 87%, 75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,325 (0,86), 1,340 (0,86), 1,553 (16,00), 7,614 (0,68), 7,830 (0,80).

Chất trung gian 28

Tert-butyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-4-metylpyridin-2-carboxylat



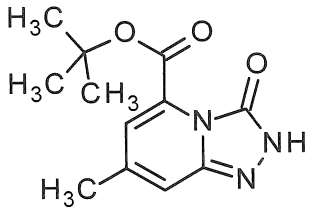
Trong argon, tert-butyl 6-clo-4-metylpyridin-2-carboxylat (2,89 g, 12,7 mmol) và benzyl hydrazincarboxylat (2,32 g, 14,0 mmol) được hòa tan trong toluen (32 ml), và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (657 mg, 635 µmol), phức hợp tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi-cloform (704 mg, 1,27 mmol) và xezi carbonat (4,96 g, 15,2 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ và sau đó nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel; rửa giải: isocratic, metanol/diclometan 4/96). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 4,25 g (độ tinh khiết 86%, 81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,96 phút; MS (ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,317 (0,87), 1,329 (0,87), 1,549 (16,00), 2,387 (5,39), 5,192 (4,02), 5,277 (3,65), 7,314 (0,79), 7,331 (1,05), 7,344 (1,30), 7,360 (1,75), 7,380 (0,82), 7,421 (2,12), 7,440 (1,40), 7,618 (1,55), 7,649 (1,81).

Chất trung gian 29

Tert-butyl 7-metyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Thêm vào lượng nạp ban đầu của paladi trên than (299 mg, 10%) trong argon Tert-butyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-4-metylpyridin-2-carboxylat (1,80 g, 5,04 mmol) trong metanol (20 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được pha loãng bằng metanol, được lọc qua

kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp.

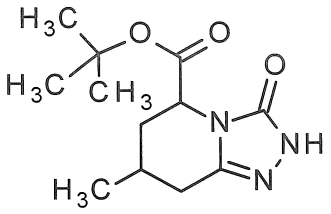
Phần còn lại được hòa tan trong THF (40 ml), và di-1H-imidazol-1-ylmetanon (980 mg, 6,04 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,05 g (độ tinh khiết 90%, 75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,98 phút; MS (ESIneg): m /z = 248 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,536 (16,00), 1,553 (0,97), 2,218 (3,39), 3,318 (0,65), 6,597 (1,20), 7,051 (0,96), 12,345 (0,65).

Chất trung gian 30

Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



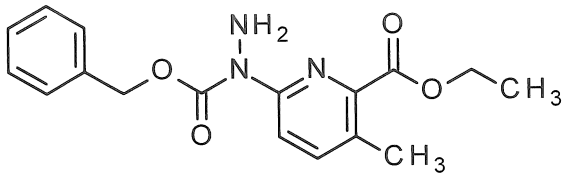
Thêm vào lượng nạp ban đầu của paladi trên than (740 mg, 10%) trong argon Tert-butyl 7-metyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (3,1 g, 12,44 mmol) trong metanol (124 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được pha loãng bằng metanol và được lọc qua kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào trong metanol (124 ml) và được trộn với paladi trên than (740 mg, 10%). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (2 bar) ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Huyền phù được pha loãng bằng metanol và được lọc qua kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và 2,71 g (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m /z = 507 [2M+H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,015 (2,13), 1,032 (2,20), 1,400 (0,73), 1,405 (1,16), 1,416 (16,00), 1,432 (0,48), 2,181 (0,46), 2,209 (0,56), 4,184 (0,45), 4,195 (0,43), 11,342 (0,73).

Chất trung gian 31

Etyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-3-metylpyridin-2-carboxylat

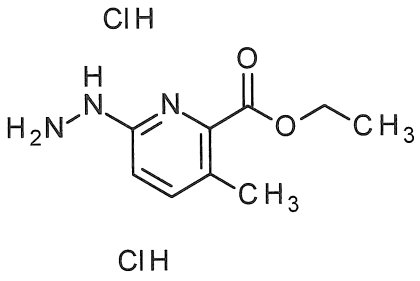


Trong argon, etyl 6-clo-3-metylpyridin-2-carboxylat (970 mg, 4,86 mmol) và benzyl hydrazincarboxylat (969 mg, 5,83 mmol) được hòa tan trong toluen (9,7 ml), và phức hợp tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi-cloform (251 mg, 243 µmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (269 mg, 486 µmol) và xezi carbonat (1,90 g, 5,83 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ và sau đó nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (SiO_2; rửa giải: isocratic, metanol/diclometan 8/92). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,89 g (độ tinh khiết 47%, 55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 330 [M +H]$^+$

Chất trung gian 32

Etyl 6-hydrazino-3-metylpyridin-2-carboxylat dihydroclorua

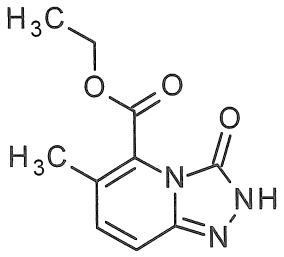


Thêm vào lượng nạp ban đầu của paladi trên than (232 mg, 10%) trong argon etyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-3-metylpyridin-2-carboxylat (1,89 g, 5,74 mmol) trong metanol (60 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được pha loãng bằng metanol và được lọc qua

kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được đưa vào trong dioxan và được trộn với dioxan/axit clohydric (4M). Các chất rắn kết tủa được lọc và được rửa bằng metyl Tert-butyl ete và được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp.

Chất trung gian 33

Etyl 6-metyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



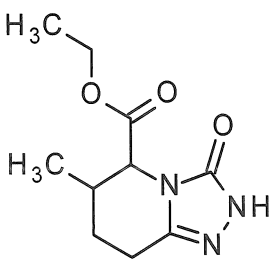
Etyl 6-hydrazino-3-metylpyridin-2-carboxylat dihydroclorua (419 mg, 1,56 mmol) được đưa vào trong THF (12 ml), và di-1H-imidazol-1-ylmetanon (261 mg, 1,61 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và diclometan, được bazơ hóa với dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 347 mg (độ tinh khiết 89%, 104% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,77 phút; MS (ESIneg): m /z = 220 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,282 (5,00), 1,299 (10,60), 1,317 (5,79), 1,335 (0,84), 1,356 (2,69), 2,078 (16,00), 2,118 (0,45), 2,280 (0,45), 2,395 (0,71), 2,428 (0,75), 4,331 (1,67), 4,349 (4,92), 4,367 (4,80), 4,385 (1,58), 7,060 (2,57), 7,084 (3,35), 7,239 (3,24), 7,263 (2,51), 7,632 (0,45), 12,533 (1,43).

Chất trung gian 34

Etyl (5RS,6RS)-6-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Thêm vào lượng nạp ban đầu của paladi trên than (63 mg, 10%) trong argon etyl 6-metyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (297 mg, 1,34 mmol) trong metanol (10 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được pha loãng bằng metanol và được lọc qua kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm.

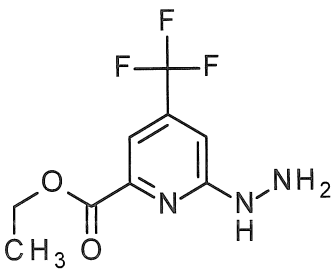
Phần còn lại được hòa tan trong metanol (5,0 ml) và, Sau khi thêm paladi trên than (25 mg, 10%), hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được pha loãng bằng metanol và được lọc qua kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và thu được 117 mg (39% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,93 phút; MS (ESIpos): m /z = 226 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,015 (11,82), 1,033 (12,24), 1,175 (7,82), 1,193 (16,00), 1,211 (8,16), 1,236 (0,40), 1,428 (0,40), 1,441 (0,50), 1,459 (1,16), 1,473 (1,29), 1,492 (1,47), 1,505 (1,43), 1,522 (0,71), 1,536 (0,62), 1,691 (1,35), 1,698 (1,45), 1,706 (1,50), 1,717 (0,89), 1,724 (1,18), 1,732 (1,11), 1,739 (1,07), 2,246 (0,67), 2,252 (0,78), 2,263 (1,08), 2,269 (1,18), 2,278 (1,20), 2,284 (1,18), 2,292 (1,12), 2,299 (1,03), 2,309 (0,72), 2,316 (0,63), 2,557 (1,30), 2,569 (1,98), 2,584 (1,68), 2,600 (1,66), 2,615 (1,39), 2,656 (1,71), 2,661 (2,10), 2,669 (2,15), 2,675 (1,92), 2,698 (0,96), 2,703 (1,08), 2,711 (1,03), 2,717 (0,80), 4,098 (0,91), 4,107 (1,22), 4,116 (1,20), 4,125 (4,30), 4,134 (1,05), 4,142 (6,35), 4,151 (1,07), 4,160 (4,32), 4,169 (1,26), 4,178 (1,27), 4,187 (0,95), 4,419 (4,25), 4,435 (4,22), 11,412 (1,99).

<u>Chất trung gian 35</u>

Etyl 6-hydrazino-4-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat

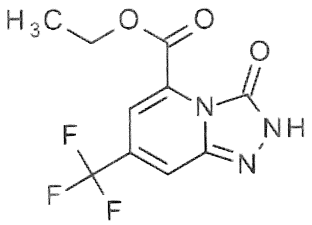


Trong argon, etyl 6-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (1000 mg, 3,94 mmol) và benzyl hydrazincarboxylat (721 mg, 4,34 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml), và phức hợp tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi-cloform (204 mg, 197 µmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (219 mg, 394 µmol) và xezi carbonat (1,54 g, 4,73 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ và nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (SiO_2; rửa giải: isocratic, metanol/diclometan 8/92). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp. Phần còn lại được hòa tan trong metanol (50 ml) trong argon, và paladi trên than (223 mg, 10%) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Paladi trên than (223 mg, 10%) được thêm tiếp, và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được pha loãng bằng metanol, được lọc qua kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 385 mg (độ tinh khiết 93%, 38% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 250 [M +H]$^+$

Chất trung gian 36

Etyl 3-oxo-7-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Etyl 6-hydrazino-4-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (384 mg, 1,54 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (19 ml), di-1H-imidazol-1-ylmetanon (300 mg, 1,85 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và diclometan. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được

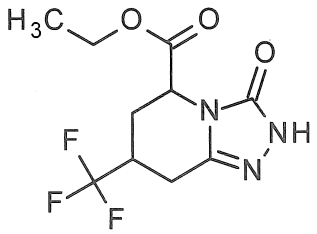
làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 391 mg (độ tinh khiết 94%, 87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 276 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,299 (7,46), 1,316 (16,00), 1,334 (7,58), 1,345 (0,42), 1,357 (1,20), 1,363 (0,66), 2,525 (0,47), 4,336 (2,37), 4,354 (7,32), 4,371 (7,27), 4,389 (2,27), 7,044 (4,79), 7,048 (4,79), 7,954 (2,71), 7,957 (3,98), 7,960 (2,90).

Chất trung gian 37

Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



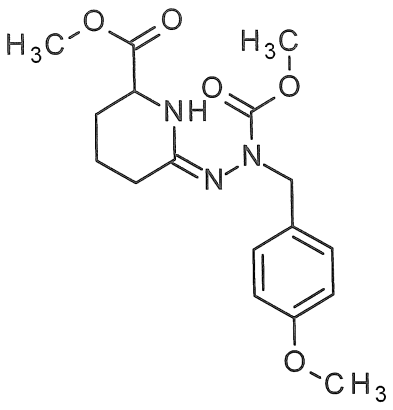
Thêm vào lượng nạp ban đầu của paladi trên than (30 mg, 10%) trong argon etyl 3-oxo-7-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (100 mg, 363 µmol) trong metanol (5,0 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng trong 40 giờ. Huyền phù được pha loãng bằng metanol và được lọc qua kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và thu được 97,8 mg (độ tinh khiết 87%, 84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 280 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,042 (1,06), 1,056 (2,04), 1,070 (1,10), 1,199 (8,42), 1,214 (16,00), 1,228 (8,00), 1,305 (0,45), 1,356 (1,36), 1,738 (1,02), 1,763 (2,47), 1,787 (2,58), 1,812 (1,20), 2,696 (1,56), 2,721 (2,08), 2,728 (2,47), 2,752 (2,57), 2,869 (2,23), 2,896 (1,50), 2,901 (1,51), 3,057 (1,19), 3,064 (1,13), 3,072 (1,13), 3,165 (1,54), 3,174 (1,56), 3,429 (0,48), 3,439 (0,55), 3,452 (0,48), 4,141 (0,78), 4,149 (1,47), 4,156 (2,22), 4,163 (4,00), 4,170 (4,33), 4,177 (4,39), 4,184 (3,95), 4,191 (2,27), 4,198 (1,47), 4,205 (0,83), 4,319 (0,42), 4,331 (0,60), 4,432 (2,24), 4,444 (2,52), 4,455 (2,47), 4,466 (2,20), 7,628 (0,41), 11,601 (3,48).

Chất trung gian 38

Metyl (2RS)-6-[(4-metoxybenzyl)(metoxycarbonyl)hydrazono]piperidine-2-carboxylat (triệt quang)

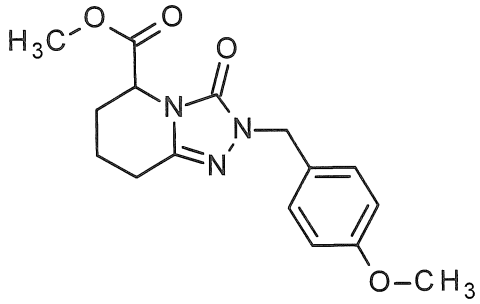


Thêm vào metyl (2RS)-6-oxopiperidine-2-carboxylat (triệt quang) (685 mg, 4,36 mmol) trong diclometan (15 ml) trong argon trimetyloxonium tetrafloborat (678 mg, độ tinh khiết 95%, 4,36 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó metyl 1-(4-metoxybenzyl)hydrazincarboxylat (1,29 g, độ tinh khiết 71%, 4,36 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng và thi thoảng kiểm tra sự chuyển hóa trong vài ngày. Để tinh chế, các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm thô còn lại (1,52 g, 100% so với lý thuyết) được chuyển hóa tiếp mà không tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,51 phút; MS (ESIpos): m /z = 350 [M +H]$^+$

Chất trung gian 39

Metyl (5RS)-2-(4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Metyl (2RS)-6-[(4-metoxybenzyl)(metoxycarbonyl)hydrazono]piperidine-2-carboxylat (triệt quang) (1,52 g, 4,35 mmol) trong DMF (5 ml) được khuấy ở 150°C qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được làm lạnh được thêm vào khoảng 50 ml nước, và hỗn hợp được kiềm hóa đến khoảng pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit và được chiết ba lần với 50 ml diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat, được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc kí trên silica gel (cột silica gel PuriFlash 50g,

diclometan 100% => diclometan: MeOH 80:1). Theo cách này, thu được hai phần hợp chất nêu ở đề mục: 327 mg với độ tinh khiết 60% (14% so với lý thuyết) và 858 mg với độ tinh khiết 72% (45% so với lý thuyết).

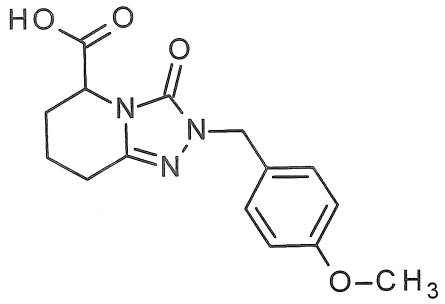
Kết quả phân tích cho phần thứ hai:

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,615 (0,90), 2,731 (9,35), 2,890 (12,58), 3,700 (13,65), 3,730 (16,00), 3,736 (6,83), 3,742 (2,33), 4,492 (1,54), 4,582 (0,85), 4,591 (0,94), 4,597 (1,08), 4,607 (0,82), 4,750 (5,88), 6,882 (3,29), 6,887 (2,11), 6,899 (1,66), 6,904 (4,11), 6,908 (1,73), 7,162 (3,09), 7,167 (1,04), 7,178 (1,35), 7,183 (3,40), 7,203 (1,01), 7,923 (0,79), 7,952 (1,25).

Chất trung gian 40

Axit (5RS)-2-(4-Metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



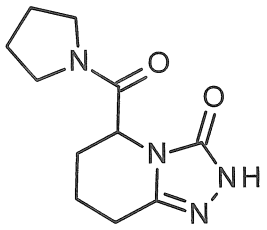
Metyl (5RS)-2-(4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (320 mg, độ tinh khiết 60%, 605 µmol) được hòa tan trong nước/THF (5 ml/5 ml), lithi hydroxit (72,4 mg, 3,03 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để tinh chế, nước được thêm vào, độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng nước axit clohydric 1N, và hỗn hợp được bão hòa bằng natri clorua và được chiết ba lần với 30 ml etyl axetat mỗi lần. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô với magie sulphat, được lọc, được cô đặc trong áp suất giảm và được làm khô. Thu được 250 mg (độ tinh khiết 71%, 97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục. Sản phẩm thu được được sử dụng tiếp mà không tinh chế thêm.

Trong mẻ thứ hai được thực hiện theo cách tương tự, 850 mg metyl (5RS)-2-(4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (độ tinh khiết 72%, 1,93 mmol) được sử dụng để thu 625 mg hợp chất nêu ở đề mục (độ tinh khiết 89%, 95% so với lý thuyết).

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,00 phút; MS (ESIpos): m /z = 304 [M +H]$^+$

Chất trung gian 41

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Biến thể a)

(5RS)-2-(4-Metoxybenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (670 mg, 1,88 mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (15 ml) và được khuấy ở 150°C trong thiết bị vi sóng trong 1 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm lạnh được cô đặc và phần còn lại được tinh chế qua hai lần nạp qua HPLC điều chế (cột: Chromatorex C18 , 250x40mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 10% B, 6 phút 10% B, 27 phút 95% B, 38 phút 95% B , 40 phút 10% B. Thời gian chạy trên mỗi lần phân tách là 40 phút. Phát hiện: 210 nm). Các phần sản phẩm được cô đặc và làm đông khô. Theo cách này, thu được 0,36 g (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

Biến thể b)

Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (500 mg, 2,54 mmol) trong hỗn hợp với pyrolidin (5,0 ml, 60 mmol) được khuấy ở 50°C trước tiên trong 2 giờ, sau đó thêm 18 giờ nữa, sau đó ở 60°C trong khoảng 24 giờ nữa (theo dõi sự chuyển hóa bằng HPLC/LC-MS). Để tinh chế, hỗn hợp được trộn với nước, được pha loãng bằng etyl axetat và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ sau khi kiểm tra bằng LC-MS. Pha nước chứa sản phẩm được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Bằng cách nghiền phần còn lại với etyl axetat/metanol, cô nước cái và nghiền lại với hỗn hợp dung môi, thu được hai phần hợp chất nêu ở đề mục: 45,7 mg (8%) và 112 mg (19%).

Dữ liệu phân tích cho phần hai:

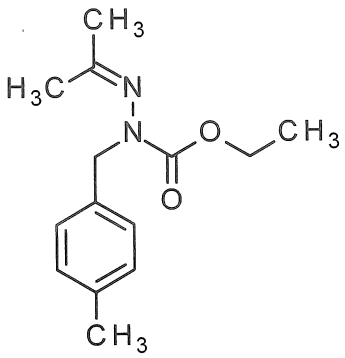
LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 237 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,147 (0,62), 1,662 (1,69), 1,673 (2,39), 1,682 (4,36), 1,690 (6,79), 1,700 (8,57), 1,710 (6,71), 1,720 (3,20), 1,757 (2,60), 1,771 (9,56),

1,784 (16,00), 1,798 (11,83), 1,812 (3,41), 1,894 (3,39), 1,907 (11,19), 1,921 (15,40), 1,935 (10,59), 1,948 (4,95), 1,956 (5,06), 1,965 (4,50), 1,972 (2,37), 1,978 (2,52), 1,990 (3,30), 1,999 (3,57), 2,007 (3,10), 2,019 (2,87), 2,036 (1,28), 2,049 (0,83), 2,472 (2,42), 2,518 (5,78), 2,524 (4,83), 2,571 (3,49), 2,580 (6,69), 2,590 (3,51), 2,604 (1,94), 2,613 (3,22), 2,623 (1,57), 2,636 (0,62), 3,013 (0,68), 3,027 (1,51), 3,041 (0,64), 3,225 (2,19), 3,238 (4,42), 3,248 (4,27), 3,262 (7,12), 3,276 (3,96), 3,288 (5,24), 3,324 (12,41), 3,333 (4,62), 3,338 (5,10), 3,347 (4,83), 3,362 (2,48), 3,375 (0,68), 3,437 (2,33), 3,451 (4,93), 3,457 (3,84), 3,465 (3,28), 3,471 (6,13), 3,485 (2,81), 3,579 (2,85), 3,593 (5,88), 3,599 (3,34), 3,606 (3,61), 3,612 (4,77), 3,626 (2,17), 4,637 (5,45), 4,644 (6,46), 4,650 (7,06), 4,657 (5,49), 11,270 (6,83).

Chất trung gian 42

Etyl 2-isopropyliden-1-(4-metylbenzyl)hydrazincarboxylat

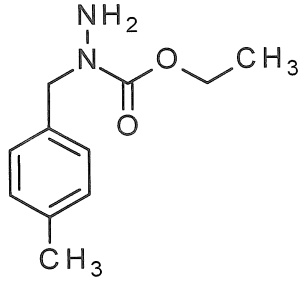


Thêm vào etyl 2-isopropylidenehydrazincarboxylat (CAS 6637-60-1; 3,23 g, 22,4 mmol) trong 55 ml toluen, trong argon, bột kali hydroxit (4,11 g, 29,7 mmol) và tetra-n-butylamoni hydrosulphat (734 mg, 2,16 mmol). Để có thể khuấy tốt hơn, 10 ml toluen được thêm vào. Sau khi đun nóng đến 50°C, dung dịch 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (5,00 g, 27,0 mmol) trong 15 ml toluen được thêm từng giọt vào, và hỗn hợp được đun nóng đến 80°C và được khuấy thêm 2,5 giờ nữa. Để tinh chế, hỗn hợp được trộn với nước và pha hữu cơ được loại bỏ sau khi chiết. Pha hữu cơ được chiết twice more với nước, sau đó các pha hữu cơ kết hợp được chiết lại một lần bằng toluen. Các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc kí sử dụng silica gel (Thiết bị: Isolera cột: 340g SNAP rửa giải: xyclohexan và EtOAc gradient: 0 phút xyclohexan, 10 phút xyclohexan, 35 phút 30% EtOAc, 40 phút 30% EtOAc). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Theo cách này, thu được 3,76 g (56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,96 phút; MS (ESIpos): m /z = 249 [M +H]$^+$

Chất trung gian 43

Etyl 1-(4-metylbenzyl)hydrazincarboxylat



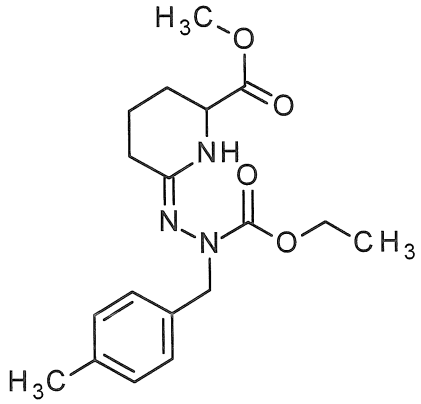
Etyl 2-isopropyliden-1-(4-metylbenzyl)hydrazincarboxylat (3,77 g, 15,2 mmol, theo LC-MS đã được thủy phân thành hợp chất nêu ở đề mục) được hòa tan trong etanol/nước (100 ml/66 ml), được đun nóng đến hồi lưu và được khuấy trong 3 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp sau đó được cô đặc về cơ bản, và phần còn lại được đưa vào trong diclometan/nước và được chiết. Sau khi phân tách các pha, pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách này, thu được 3,25 g (độ tinh khiết 87%, 89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, được chuyển hóa tiếp mà không tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 209 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,159 (0,80), 1,168 (1,91), 1,185 (3,86), 1,203 (1,95), 1,667 (1,33), 1,927 (1,25), 2,267 (1,24), 2,275 (9,41), 4,035 (1,18), 4,053 (3,64), 4,071 (3,59), 4,088 (1,13), 4,425 (5,48), 4,548 (3,26), 7,126 (16,00).

Chất trung gian 44

Metyl (2RS)-6-[(etoxycarbonyl)(4-metylbenzyl)hydrazono]piperidine-2-carboxylat (triệt quang)



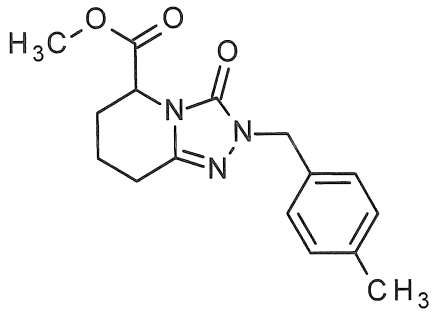
Thêm vào metyl (2RS)-6-oxopiperidine-2-carboxylat (triệt quang) (1,58 g, 10,1 mmol) trong 20 ml diclometan trong argon trimetyloxonium tetrafloborat (1,57 g, độ tinh khiết 95%, 10,1 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó etyl 1-(4-metylbenzyl)hydrazincarboxylat (2,41 g, độ tinh khiết 87%, 10,1 mmol), được hòa tan trong 10 ml diclometan, được thêm từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 26 giờ. Để tinh chế, các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được phân tách sử dụng silica gel. (Thiết bị: Isolera; cột: 100g SNAP, rửa giải: xyclohexan và EtOAc // EtOAc và MeOH Gradient: 0 phút 30% EtOAc, 3 phút 30% EtOAc, 13 phút 100% EtOAc, 18 phút 100% EtOAc, 18,01 phút 10% MeOH, 33 phút 10% MeOH). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Tạo thành 1,46 g (độ tinh khiết 88%, 37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, mà được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,055 (0,58), 1,149 (1,00), 1,157 (1,01), 1,167 (1,78), 1,175 (1,73), 1,184 (0,92), 1,192 (0,87), 1,644 (0,91), 1,908 (0,76), 1,988 (2,45), 2,128 (2,05), 2,141 (2,19), 2,144 (2,23), 2,148 (1,42), 2,156 (0,95), 2,164 (0,99), 2,274 (3,39), 2,279 (4,35), 3,162 (0,90), 3,175 (0,90), 3,538 (3,77), 3,578 (0,99), 3,585 (1,56), 3,638 (3,98), 3,667 (16,00), 3,675 (1,67), 3,684 (2,39), 3,701 (3,26), 4,021 (0,67), 4,038 (0,81), 4,049 (1,01), 4,056 (1,07), 4,063 (1,50), 4,069 (1,44), 4,775 (1,21), 7,127 (1,68), 7,134 (2,17), 7,174 (1,17).

Chất trung gian 45

Metyl (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Metyl (2RS)-6-[(etoxycarbonyl)(4-metylbenzyl)hydrazono]piperidine-2-carboxylat (triệt quang) (730 mg, độ tinh khiết 88%, 1,85 mmol) trong DMF (15 ml) được khuấy ở 150°C qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được thêm vào nước, được kiềm hóa bằng dung dịch natri

hydroxit 3N và được chiết bằng diclometan. Pha nước được bão hòa bằng natri clorua và được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Tạo thành 288 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,274 (12,04), 2,580 (0,80), 2,616 (1,19), 2,731 (10,86), 2,890 (12,92), 3,285 (1,12), 3,700 (16,00), 4,588 (1,05), 4,598 (1,19), 4,604 (1,34), 4,614 (1,04), 4,775 (6,63), 7,105 (0,94), 7,119 (1,09), 7,127 (7,35), 7,134 (6,83), 7,155 (1,02), 7,952 (1,56).

Phân tích thay thế:

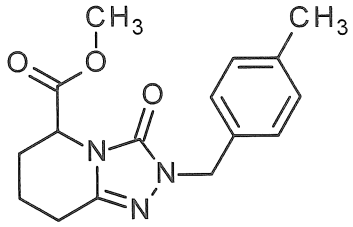
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (500 mg, 2,54 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (909 mg, 2,79 mmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (493 mg, 2,66 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 560 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,61), 0,008 (0,56), 1,787 (0,45), 1,798 (0,49), 1,812 (0,42), 2,050 (0,42), 2,060 (0,71), 2,072 (0,83), 2,080 (0,64), 2,088 (0,52), 2,096 (0,44), 2,104 (0,52), 2,108 (0,45), 2,116 (0,53), 2,124 (0,51), 2,132 (0,48), 2,274 (11,08), 2,523 (0,63), 2,566 (0,81), 2,580 (0,64), 2,605 (0,58), 2,616 (1,09), 2,629 (0,60), 2,659 (0,49), 3,701 (16,00), 4,588 (0,99), 4,598 (1,12), 4,604 (1,28), 4,614 (0,97), 4,775 (6,33), 7,106 (0,87), 7,127 (6,84), 7,134 (6,17), 7,154 (0,82).

Chất trung gian 46

Metyl (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (700 mg, 3,55 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (31 ml). Xezi carbonat (1,27 g, 3,90 mmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (690 mg, 3,73 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 1,05 g (độ tinh khiết 91%, 89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

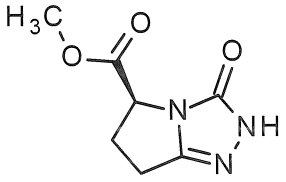
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,497 (0,40), 1,519 (0,42), 1,524 (0,43), 1,532 (0,43), 1,788 (0,50), 1,797 (0,54), 1,811 (0,47), 1,821 (0,43), 1,988 (0,48), 2,049 (0,50), 2,060 (0,81), 2,073 (0,80), 2,080 (0,72), 2,087 (0,59), 2,095 (0,51), 2,104 (0,58), 2,115 (0,59), 2,124 (0,56), 2,131 (0,52), 2,273 (12,47), 2,292 (0,91), 2,523 (0,62), 2,566 (0,84), 2,580 (0,68), 2,604 (0,64), 2,616 (1,20), 2,628 (0,66), 2,658 (0,55), 3,310 (16,00), 3,683 (0,71), 4,588 (1,13), 4,598 (1,28), 4,604 (1,44), 4,614 (1,10), 4,674 (0,43), 4,775 (6,90), 7,106 (1,01), 7,127 (8,08), 7,133 (7,29), 7,154 (1,06).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

<u>Chất trung gian 47</u>

Metyl (5S)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)

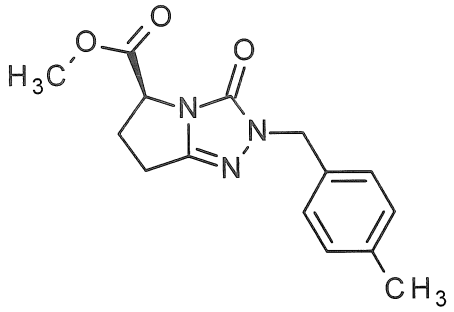


Metyl 5-oxo-L-prolinate (24,0 g, 168 mmol, CAS 4931-66-2) đầu tiên được nạp vào diclometan (210 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, trimetyloxonium tetrafloborat (24,8 g, 168 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được trộn với DMF (240 ml). Sau đó, metyl hydrazincarboxylat (15,1 g, 168 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 170°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: gradient diclometan/metanol). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 7,57 g (25% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục. Chất này sau đó được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp.

GC-MS (WUP-GC/MS): R_t = 6,48 phút; MS (ESIpos): m/z = 183 $[M+H]^+$

Chất trung gian 48

Metyl (5S)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)



Metyl (5S)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (250 mg, 1,36 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (489 mg, 1,50 mmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (265 mg, 1,43 mmol, CAS 104-81-4) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 412 mg (độ tinh khiết 91%, 96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

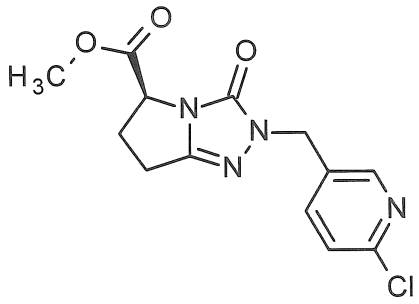
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,072 (1,11), 2,275 (9,70), 2,303 (0,99), 2,458 (0,51), 2,465 (0,54), 2,720 (1,21), 2,743 (1,93), 2,758 (1,66), 2,837 (0,42), 2,857 (0,41),

2,869 (0,51), 2,892 (0,49), 3,708 (1,25), 3,722 (12,20), 4,758 (2,95), 4,763 (3,01), 4,776 (1,05), 4,791 (1,07), 4,799 (0,95), 4,937 (0,40), 5,753 (0,46), 7,141 (16,00).

Chất trung gian 49

Metyl (5S)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)

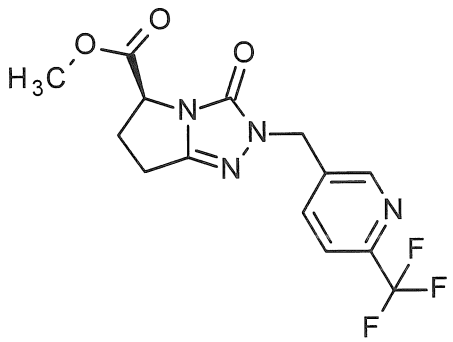


Metyl (5S)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (300 mg, 1,64 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Sau khi khuấy trong 5 phút, xezi carbonat (587 mg, 1,80 mmol) và 5-(bromometyl)-2-clopyridin (355 mg, 1,72 mmol, CAS 182924-36-3) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 430 mg (85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

Chất trung gian 50

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)

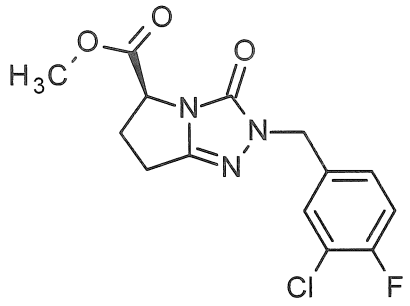


Metyl (5S)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (300 mg, 1,64 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (587 mg, 1,80 mmol) và 5-(bromometyl)-2-(triflometyl)pyridin (413 mg, 1,72 mmol, CAS 108274-33-5) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 441 mg (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,92 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 51

Metyl (5S)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)

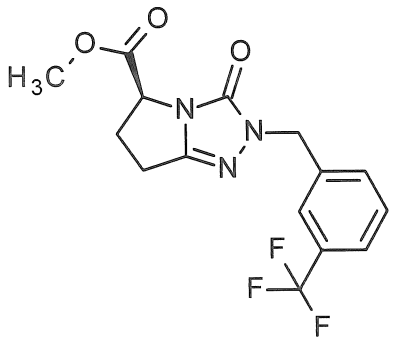


Metyl (5S)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (300 mg, 1,64 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (530 µl). Sau khi khuấy trong 5 phút, xezi carbonat (587 mg, 1,80 mmol) và 4-(bromometyl)-2-clo-1-flobenzen (384 mg, 1,72 mmol, CAS 192702-01-5) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 460 mg (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m/z = 326 [M +H]$^+$

Chất trung gian 52

Metyl (5S)-3-oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)

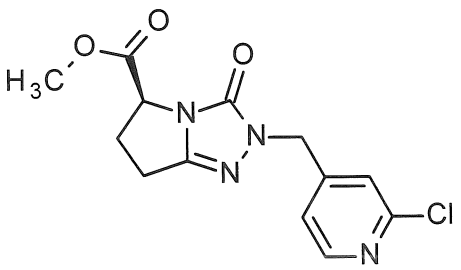


Metyl (5S)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (150 mg, 819 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Sau khi khuấy trong 5 phút, xezi carbonat (294 mg, 901 µmol) và 1-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzen (206 mg, 860 µmol, CAS 402-23-3) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 150 mg (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

Chất trung gian 53

Metyl (5S)-2-[(2-clopyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh)



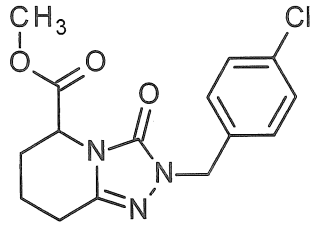
Metyl (5S)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (150 mg, 819 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (7,0 ml). Sau

khi khuấy trong 5 phút, xezi carbonat (294 mg, 901 µmol) và 4-(bromometyl)-2-clopyridin (178 mg, 860 µmol, CAS 83004-15-3) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 250 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

Chất trung gian 54

Metyl (5RS)-2-(4-clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



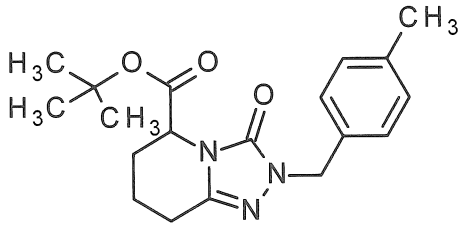
Metyl (2RS)-6-[(tert-butoxycarbonyl)hydrazono]piperidine-2-carboxylat (triệt quang) (2,20 g, 7,21 mmol) trong DMF (15 ml) được khuấy ở 150°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng (hiệu suất lí thuyết: 1,42 g) được chia làm hai phần và được sử dụng một cách trực tiếp sau đó. Thêm vào dung dịch của phần sản phẩm thô metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (được tính toán là 473 mg, 2,40 mmol) trong 5 ml DMF xezi carbonat (1,17 g, 3,60 mmol) và 1-(bromometyl)-4-clobenzen (518 mg, 2,52 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó 1-(bromometyl)-4-clobenzen được thêm tiếp (493 mg, 2,40 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Để tinh chế, nước được thêm vào, hỗn hợp được chiết hai lần bằng 15 ml etyl axetat mỗi lần, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulphat, được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được phân tách trong 2 phần thông qua HPLC điều chế (cột: Chromatorex, 125x40mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 10% B, 5 phút 10%B, 27 phút 98% B, 35 phút 98% B, 35,01 phút 10%B, 38 phút 10%B. Thời gian chạy mỗi lần phân tách là 38

phút. Phát hiện: 210 nm). Cô đặc các phần sản phẩm tạo thành 80 mg (độ tinh khiết 96%, 9,6% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 388 [M +H]$^+$

Chất trung gian 55

Tert-butyl (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)

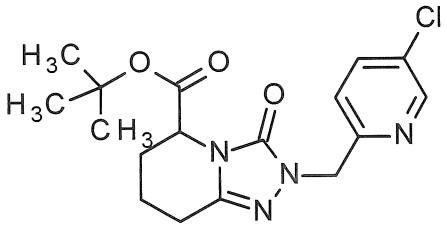


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (1,77 g, 7,38 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (71 ml). Xezi carbonat (2,40 g, 7,38 mmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (1,37 g, 7,38 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 2,65 g (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,97 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 56

Tert-butyl (5RS)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (613 mg, 1,88 mmol) và 2-(bromometyl)-5-clopyridin (272 mg, 1,32 mmol, CAS 605681-01-4) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước

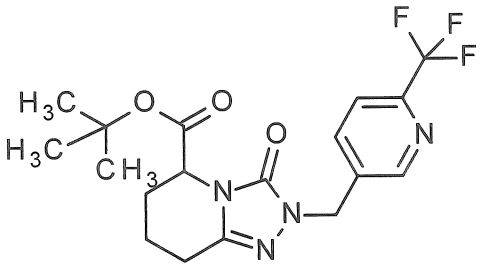
được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 306 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,410 (16,00), 2,078 (0,62), 2,085 (0,56), 2,637 (0,42), 4,453 (0,46), 4,459 (0,48), 4,463 (0,58), 4,469 (0,43), 4,932 (1,44), 4,947 (1,43), 7,232 (0,89), 7,246 (0,91), 7,928 (0,56), 7,932 (0,56), 7,942 (0,53), 7,946 (0,52), 8,578 (0,90), 8,582 (0,88).

Chất trung gian 57

Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



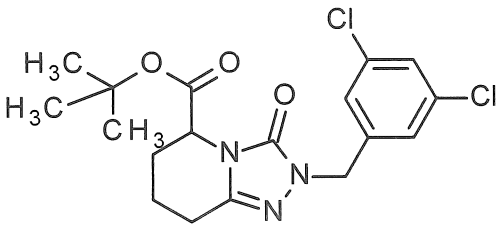
Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (613 mg, 1,88 mmol) và 5-(bromometyl)-2-(triflometyl)pyridin (316 mg, 1,32 mmol, CAS 108274-33-5) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dietyl ete và chất rắn được lọc ra và được làm khô trong áp suất giảm. 345 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,92 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,383 (16,00), 1,404 (0,51), 2,069 (0,60), 2,081 (0,48), 4,457 (0,62), 5,036 (2,03), 7,923 (1,20), 7,933 (0,73), 7,937 (0,70), 8,665 (0,72).

Chất trung gian 58

Tert-butyl (5RS)-2-(3,5-diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

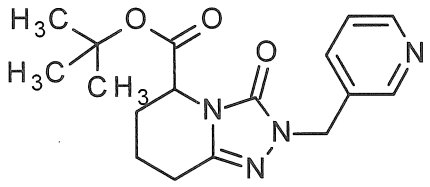


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (613 mg, 1,88 mmol) và 1-(bromometyl)-3,5-diclobenzen (316 mg, 1,32 mmol, CAS 7778-01-0) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 445 mg (độ tinh khiết 82%, 89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

Chất trung gian 59

Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-(pyridin-3-ylmetyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



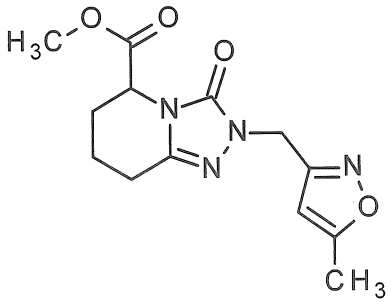
Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (1,02 g, 3,13 mmol) và 3-(bromometyl)pyridin hydrobromide (333 mg, 1,32 mmol, CAS 4916-55-6) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 366 mg (88% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 331 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,390 (16,00), 1,405 (12,47), 2,037 (0,58), 2,050 (0,73), 2,060 (0,77), 2,070 (0,65), 2,523 (0,58), 2,617 (0,41), 2,627 (0,42), 4,348 (0,50), 4,444 (0,59), 4,526 (0,81), 4,896 (1,69), 7,359 (0,43), 7,371 (0,43), 7,378 (0,45), 7,391 (0,45), 7,642 (0,49), 7,661 (0,42), 8,483 (0,82), 8,500 (0,55), 8,504 (0,55), 8,513 (0,52).

Chất trung gian 60

Metyl (5RS)-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



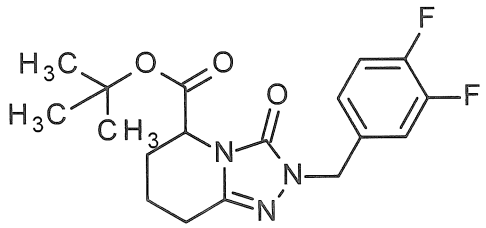
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (50,0 mg, 254 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,6 ml). Xezi carbonat (124 mg, 380 µmol) và 3-(bromometyl)-5-metyl-1,2-oxazole (46,9 mg, 266 µmol, CAS 130628-75-0) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 58,0 mg (độ tinh khiết 93%, 73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 293 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,58), 0,008 (0,51), 1,527 (0,40), 1,532 (0,40), 1,540 (0,42), 1,798 (0,45), 1,806 (0,50), 1,820 (0,43), 2,055 (0,46), 2,072 (3,66), 2,084 (0,69), 2,092 (0,58), 2,100 (0,46), 2,108 (0,53), 2,113 (0,51), 2,120 (0,49), 2,129 (0,51), 2,136 (0,47), 2,206 (1,02), 2,376 (10,50), 2,518 (0,88), 2,560 (0,90), 2,575 (0,76), 2,587 (0,75), 2,601 (0,66), 2,624 (0,60), 2,636 (1,04), 2,648 (0,59), 2,678 (0,48), 3,687 (1,59), 3,703 (16,00), 4,591 (0,92), 4,600 (1,03), 4,607 (1,24), 4,616 (0,92), 4,854 (7,94), 4,981 (0,43), 6,065 (2,10).

Chất trung gian 61

Tert-butyl (5RS)-2-(3,4-diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

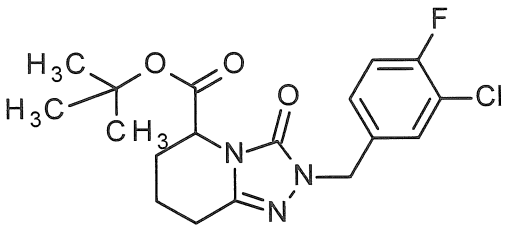


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (429 mg, 1,32 mmol) và 4-(bromometyl)-1,2-diflobenzen (273 mg, 1,32 mmol, CAS 85118-01-0) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và ở 90°C trong một giờ. Nước và etyl axetat sau đó được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 455 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,57), 0,008 (0,51), 1,393 (16,00), 1,404 (3,82), 1,908 (1,06), 1,988 (0,61), 2,064 (0,60), 2,074 (0,56), 2,523 (0,73), 4,433 (0,44), 4,443 (0,41), 4,448 (0,56), 4,699 (0,90), 4,847 (1,99), 7,400 (0,49), 7,428 (0,45).

Chất trung gian 62

Tert-butyl (5RS)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



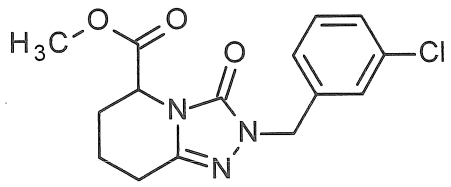
Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (311 mg, 1,30 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (445 mg, 1,36 mmol) và 4-(bromometyl)-2-clo-1-flobenzen (305 mg, 1,36 mmol, CAS 192702-01-5) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và ở 90°C trong một giờ. Nước và etyl axetat sau đó được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat.

Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 491 mg (độ tinh khiết 90%, 89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 326 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 63

Metyl (5RS)-2-(3-clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



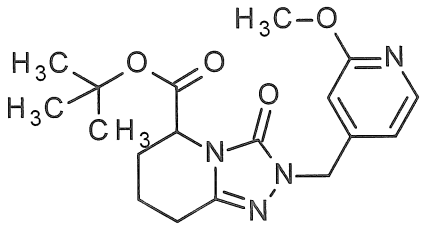
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (50,0 mg, 254 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,6 ml). Xezi carbonat (124 mg, 380 µmol) và 1-(bromometyl)-3-clobenzen (54,7 mg, 266 µmol, CAS 766-80-3) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 66,0 mg (81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 322 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,42), 0,008 (1,25), 1,526 (0,41), 1,532 (0,41), 1,802 (0,49), 1,811 (0,51), 1,825 (0,45), 1,836 (0,42), 2,065 (0,46), 2,075 (0,77), 2,088 (0,74), 2,095 (0,70), 2,102 (0,56), 2,110 (0,46), 2,118 (0,54), 2,130 (0,51), 2,139 (0,53), 2,146 (0,50), 2,523 (1,49), 2,564 (1,03), 2,579 (0,83), 2,591 (0,83), 2,605 (0,68), 2,631 (0,63), 2,642 (1,16), 2,654 (0,67), 2,673 (0,53), 2,684 (0,51), 3,708 (16,00), 4,615 (1,04), 4,625 (1,16), 4,631 (1,33), 4,640 (1,01), 4,863 (5,05), 7,190 (1,12), 7,208 (1,43), 7,282 (1,86), 7,343 (0,46), 7,359 (1,33), 7,364 (2,10), 7,369 (2,85), 7,387 (1,85), 7,407 (0,62).

Chất trung gian 64

Tert-butyl (5RS)-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

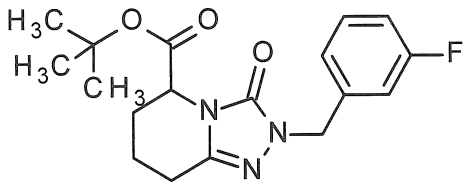


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (357 mg, 1,49 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (510 mg, 1,57 mmol) và 4-(bromometyl)-2-metoxypyridin (381 mg, độ tinh khiết 83%, 1,57 mmol, CAS 120277-15-8) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 144 mg (27% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

<u>Chất trung gian 65</u>

Tert-butyl (5RS)-2-(3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (429 mg, 1,32 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (249 mg, 1,32 mmol, CAS 456-41-7) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch

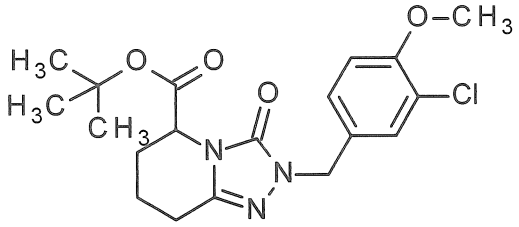
lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 297 mg (68% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m /z = 291 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,11), 0,008 (0,97), 1,397 (16,00), 2,067 (0,49), 2,077 (0,52), 2,518 (1,08), 2,523 (0,83), 4,451 (0,57), 4,865 (1,75), 4,872 (1,37), 7,078 (0,48), 7,097 (0,65), 7,380 (0,40), 7,396 (0,42).

Chất trung gian 66

Tert-butyl (5RS)-2-(3-clo-4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

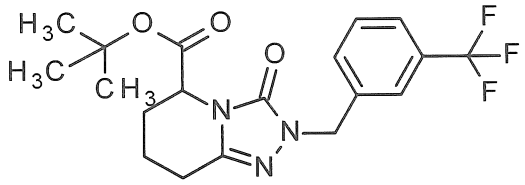


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (613 mg, 1,88 mmol) và 4-(bromometyl)-2-clo-1-metoxybenzen (314 mg, độ tinh khiết 99%, 1,32 mmol, CAS 320407-92-9) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 365 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,96 phút; MS (ESIpos): m /z = 393 [M]$^+$

Chất trung gian 67

Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

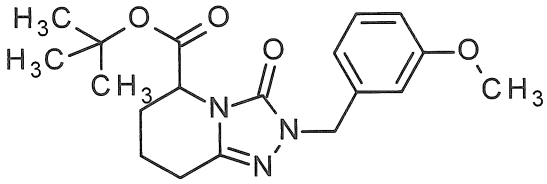


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (613 mg, 1,88 mmol) và 1-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzen (315 mg, 1,32 mmol, CAS 402-23-3) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dietyl ete, và chất rắn được lọc ra và được làm khô trong áp suất giảm. 388 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

Chất trung gian 68

Tert-butyl (5RS)-2-(3-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

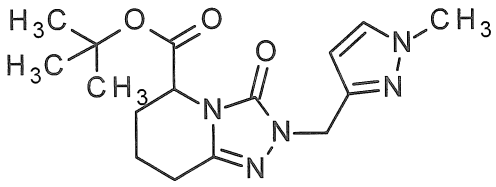


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (613 mg, 1,88 mmol) và 1-(bromometyl)-3-metoxybenzen (265 mg, 1,32 mmol, CAS 874-98-6) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 340 mg (độ tinh khiết 94%, 71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

Chất trung gian 69

Tert-butyl (5RS)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

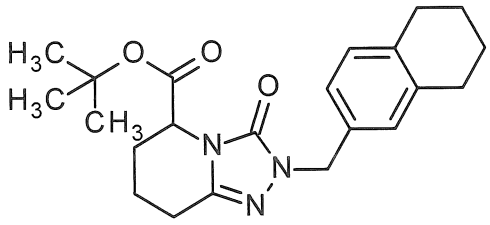


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (145 mg, 606 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (207 mg, 636 µmol) và 3-(bromometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (106 mg, 606 µmol, CAS 102846-13-9) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 150 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,97 phút; MS (ESIpos): m /z = 278 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 70

Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylmetyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



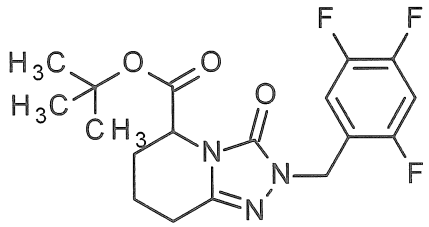
Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (400 mg, 1,67 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (572 mg, 1,76 mmol) và 6-(clometyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (317 mg, 1,76 mmol, CAS 17450-63-4) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ

và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 280 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 $[M -tBu+H]^+$

Chất trung gian 71

Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

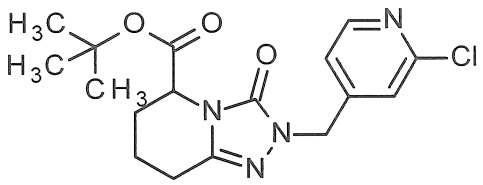


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (400 mg, 1,67 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (572 mg, 1,76 mmol) và 1-(clometyl)-2,4,5-triflobenzen (317 mg, 1,76 mmol, CAS 243139-71-1) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 390 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 72

Tert-butyl (5RS)-2-[(2-clopyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



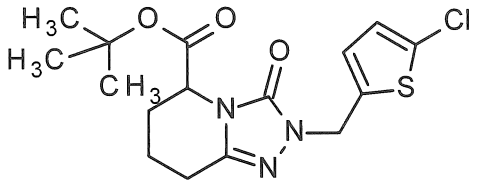
Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (370 mg, 1,54 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (528 mg, 1,62 mmol) và 4-(bromometyl)-2-clopyridin (360 mg, độ tinh khiết 93%, 1,62 mmol, CAS 83004-15-3) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 490 mg (83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,57), 0,008 (1,54), 1,405 (16,00), 2,084 (0,54), 2,094 (0,44), 2,523 (0,99), 2,568 (0,41), 2,669 (0,51), 4,476 (0,54), 4,944 (1,40), 4,949 (1,35), 7,240 (0,51), 7,250 (0,53), 7,328 (0,82), 8,377 (0,75), 8,389 (0,75).

Chất trung gian 73

Tert-butyl (5RS)-2-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



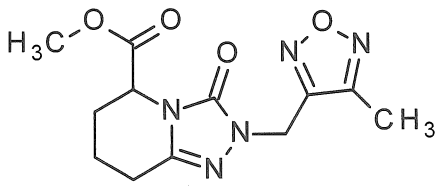
Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (429 mg, 1,32 mmol) và 2-clo-5-(clometyl)thiophen (220 mg, 1,32 mmol, CAS 23784-96-5) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 414 mg (độ tinh khiết 83%, 74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 313 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,175 (0,45), 1,335 (0,71), 1,384 (16,00), 1,397 (0,99), 1,988 (0,79), 2,045 (0,50), 2,057 (0,51), 4,420 (0,56), 4,950 (2,59), 4,986 (2,46), 6,922 (0,61), 6,931 (0,84), 6,976 (1,11), 6,986 (0,79), 7,011 (0,48), 7,020 (0,65), 7,079 (0,51).

Chất trung gian 74

Metyl (5RS)-2-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

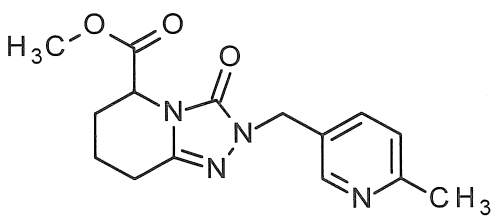


Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (545 mg, 1,67 mmol) và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (283 mg, 1,60 mmol, CAS 90507-32-7) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 281 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 294 [M +H]$^+$

Chất trung gian 75

Metyl (5RS)-2-[(6-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi

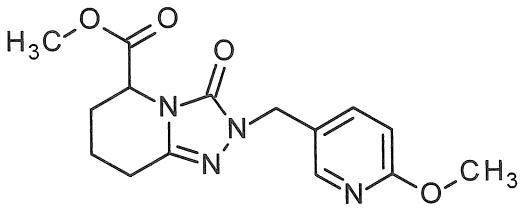
carbonat (1,24 g, 3,80 mmol) và 5-(clometyl)-2-metylpyridin hydroclorua (298 mg, 1,67 mmol, CAS 106651-81-4) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 236 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,26 phút; MS (ESIpos): m /z = 303 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,57), 0,008 (0,57), 1,511 (0,41), 1,517 (0,41), 1,525 (0,42), 1,787 (0,49), 1,798 (0,53), 1,812 (0,45), 1,822 (0,42), 2,051 (0,47), 2,061 (0,80), 2,073 (3,59), 2,086 (0,68), 2,095 (0,50), 2,103 (0,56), 2,107 (0,49), 2,115 (0,52), 2,123 (0,54), 2,131 (0,51), 2,439 (12,07), 2,523 (0,56), 2,557 (0,88), 2,569 (0,86), 2,583 (0,68), 2,609 (0,63), 2,621 (1,16), 2,633 (0,65), 2,663 (0,57), 3,700 (16,00), 4,594 (1,02), 4,603 (1,12), 4,610 (1,31), 4,619 (1,00), 4,835 (5,24), 7,216 (1,67), 7,236 (1,95), 7,506 (1,19), 7,512 (1,20), 7,526 (1,07), 7,532 (1,07), 8,337 (1,47), 8,342 (1,45).

Chất trung gian 76

Metyl (5RS)-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,24 g, 3,80 mmol) và 5-(clometyl)-2-metoxypyridin hydroclorua (325 mg, 1,67 mmol, CAS 120276-36-0) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều

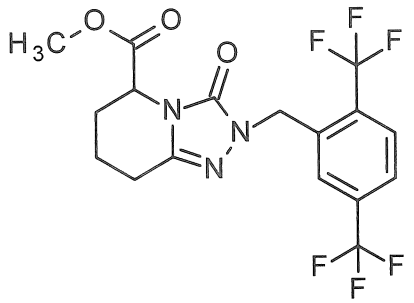
chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 206 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 319 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,39), 0,008 (1,28), 1,795 (0,43), 2,073 (5,67), 2,091 (0,40), 2,099 (0,45), 2,111 (0,42), 2,120 (0,44), 2,127 (0,41), 2,523 (0,87), 2,568 (0,68), 2,582 (0,55), 2,608 (0,50), 2,620 (0,92), 2,631 (0,52), 2,662 (0,50), 3,698 (13,67), 3,828 (16,00), 3,851 (0,46), 4,585 (0,90), 4,594 (0,95), 4,600 (1,13), 4,610 (0,82), 4,794 (5,64), 6,793 (1,69), 6,815 (1,80), 7,560 (1,13), 7,566 (1,15), 7,582 (1,09), 7,588 (1,11), 8,066 (1,53), 8,071 (1,49).

Chất trung gian 77

Metyl (5RS)-2-[2,5-bis(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,24 g, 3,80 mmol) và 2-(bromometyl)-1,4-bis(triflometyl)benzen (514 mg, 1,67 mmol, CAS 302911-98-4) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 649 mg (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

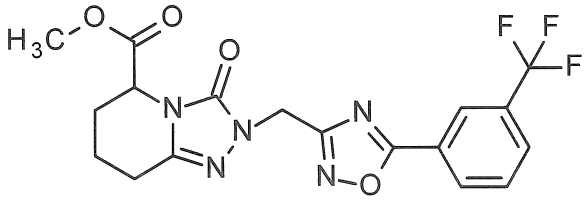
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,00 phút; MS (ESIpos): m /z = 424 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,90), 0,008 (0,79), 1,157 (0,56), 1,175 (1,14), 1,193 (0,59), 1,539 (0,40), 1,815 (0,51), 1,825 (0,49), 1,839 (0,42), 1,850 (0,43), 1,988 (2,13), 2,073 (0,47), 2,091 (0,47), 2,103 (0,89), 2,111 (1,07), 2,134 (0,56), 2,147

(0,48), 2,155 (0,51), 2,163 (0,47), 2,576 (0,89), 2,591 (0,71), 2,603 (0,74), 2,617 (0,61), 2,649 (0,57), 2,660 (1,10), 2,671 (0,76), 2,702 (0,47), 3,702 (16,00), 4,021 (0,51), 4,038 (0,50), 4,660 (1,05), 4,669 (1,11), 4,675 (1,37), 4,684 (1,00), 5,056 (0,60), 5,097 (1,96), 5,130 (2,04), 5,171 (0,61), 7,632 (2,12), 7,934 (0,89), 7,953 (1,38), 8,025 (1,90), 8,045 (1,28).

Chất trung gian 78

Metyl (5RS)-3-oxo-2-({5-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



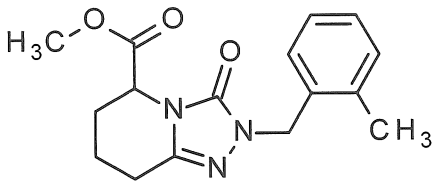
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,24 g, 3,80 mmol) và 3-(clometyl)-5-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol (439 mg, 1,67 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 642 mg (độ tinh khiết 90%, 90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 424 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,48), 0,008 (0,43), 1,158 (0,79), 1,175 (1,64), 1,193 (0,83), 1,530 (0,40), 1,563 (0,43), 1,802 (0,50), 1,814 (0,55), 1,828 (0,47), 1,989 (3,08), 2,067 (0,47), 2,077 (0,73), 2,090 (0,67), 2,105 (0,47), 2,113 (0,50), 2,121 (0,46), 2,129 (0,54), 2,141 (0,53), 2,149 (0,56), 2,157 (0,53), 2,577 (0,87), 2,592 (0,78), 2,603 (0,82), 2,617 (0,63), 2,640 (0,62), 2,652 (1,20), 2,665 (0,72), 2,695 (0,51), 3,311 (16,00), 3,701 (0,48), 4,021 (0,74), 4,039 (0,71), 4,632 (1,16), 4,641 (1,31), 4,647 (1,53), 4,657 (1,11), 5,001 (2,12), 5,074 (0,77), 5,115 (4,74), 5,128 (4,74), 5,168 (0,79), 7,878 (0,89), 7,897 (2,02), 7,917 (1,26), 8,101 (1,45), 8,120 (1,38), 8,334 (2,40), 8,391 (1,51), 8,410 (1,42).

Chất trung gian 79

Metyl (5RS)-2-(2-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

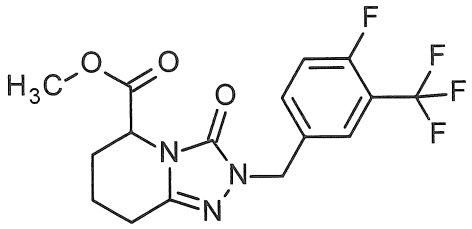


Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 1-(bromometyl)-2-metylbenzen (197 mg, 1,06 mmol, CAS 89-92-9) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 196 mg (độ tinh khiết 93%, 60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

<u>Chất trung gian 80</u>

Metyl (5RS)-2-[4-flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



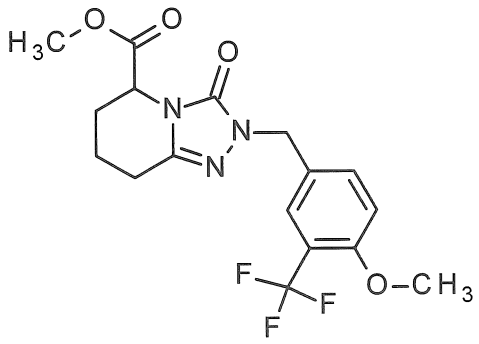
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,24 g, 3,80 mmol) và 4-(bromometyl)-1-flo-2-(triflometyl)benzen (430 mg, 1,67 mmol, CAS 184970-26-1) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri

sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 569 mg (độ tinh khiết 90%, 90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

Chất trung gian 81

Metyl (5RS)-2-[4-metoxy-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



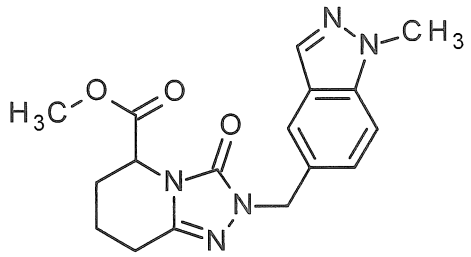
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (347 mg, 1,06 mmol) và 4-(bromometyl)-1-metoxy-2-(triflometyl)benzen (300 mg, 1,11 mmol, CAS 261951-89-7) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 316 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 386 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,97), 0,008 (0,99), 1,492 (0,42), 1,513 (0,43), 1,519 (0,45), 1,526 (0,45), 1,789 (0,53), 1,798 (0,55), 1,813 (0,47), 1,823 (0,45), 2,052 (0,49), 2,062 (0,82), 2,073 (0,90), 2,096 (0,50), 2,104 (0,57), 2,116 (0,52), 2,125 (0,55), 2,132 (0,51), 2,560 (0,84), 2,572 (0,84), 2,587 (0,67), 2,613 (0,64), 2,625 (1,19), 2,637 (0,68), 2,668 (0,66), 3,696 (15,68), 3,873 (16,00), 4,600 (1,06), 4,609 (1,20), 4,615 (1,38), 4,625 (1,04), 4,844 (4,92), 7,239 (1,72), 7,260 (2,01), 7,489 (1,35), 7,510 (1,41), 7,520 (2,68).

Chất trung gian 82

Metyl (5RS)-2-[(1-metyl-1H-indazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



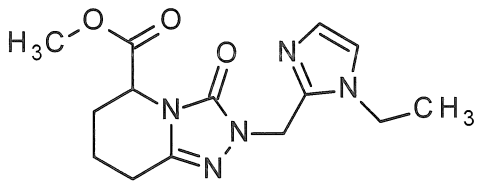
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (347 mg, 1,06 mmol) và 5-(bromometyl)-1-metyl-1H-indazole (251 mg, 1,11 mmol, CAS 1092961-01-7) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 87,0 mg (25% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,77), 0,008 (1,59), 1,447 (0,66), 1,456 (0,44), 1,783 (0,44), 1,794 (0,48), 1,808 (0,41), 2,049 (0,42), 2,060 (0,69), 2,073 (0,71), 2,080 (0,63), 2,087 (0,51), 2,095 (0,41), 2,103 (0,49), 2,115 (0,45), 2,123 (0,48), 2,131 (0,44), 2,563 (0,85), 2,578 (0,63), 2,602 (0,59), 2,613 (1,08), 2,626 (0,61), 2,656 (0,49), 2,669 (0,50), 3,706 (14,99), 4,024 (16,00), 4,597 (0,97), 4,607 (1,09), 4,613 (1,27), 4,623 (0,94), 4,922 (6,84), 7,285 (1,33), 7,307 (1,37), 7,310 (1,55), 7,593 (1,89), 7,614 (3,97), 8,019 (3,08).

Chất trung gian 83

Metyl (5RS)-2-[(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

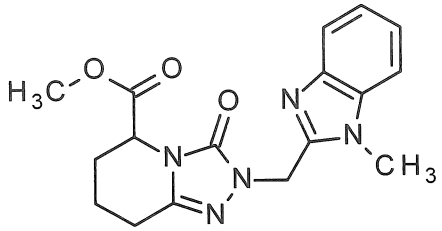


Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 2-(clometyl)-1-etyl-1H-imidazol (154 mg, 1,06 mmol, CAS 780722-30-7) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 54,0 mg (17% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 306 [M +H]$^+$

Chất trung gian 84

Metyl (5RS)-2-[(1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

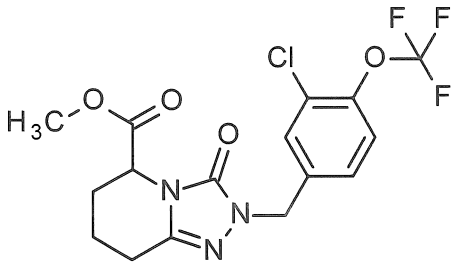


Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 2-(bromometyl)-1-metyl-1H-benzimidazol (240 mg, 1,06 mmol, CAS 136099-52-0) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 137 mg (40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

Chất trung gian 85

Metyl (5RS)-2-[3-clo-4-(triflometoxy)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



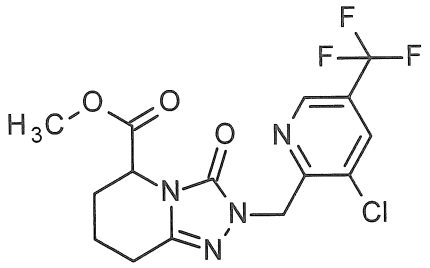
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (347 mg, 1,06 mmol) và 4-(bromometyl)-2-clophenyl triflometyl ete (323 mg, 1,11 mmol, CAS 261763-18-2) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 302 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 406 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,94), 0,008 (0,87), 1,805 (0,43), 1,815 (0,45), 2,070 (0,41), 2,079 (0,69), 2,094 (0,77), 2,104 (0,63), 2,112 (0,43), 2,120 (0,49), 2,124 (0,42), 2,132 (0,44), 2,140 (0,47), 2,148 (0,44), 2,524 (0,61), 2,569 (0,83), 2,583 (0,70), 2,595 (0,73), 2,609 (0,58), 2,636 (0,54), 2,647 (1,01), 2,660 (0,61), 2,690 (0,45), 3,708 (16,00), 4,619 (0,97), 4,629 (1,06), 4,635 (1,29), 4,644 (0,95), 4,911 (5,85), 7,317 (1,07), 7,322 (1,12), 7,338 (1,27), 7,344 (1,31), 7,533 (2,04), 7,539 (1,93), 7,564 (1,23), 7,567 (1,21), 7,585 (1,04), 7,588 (1,02).

Chất trung gian 86

Metyl (5RS)-2-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

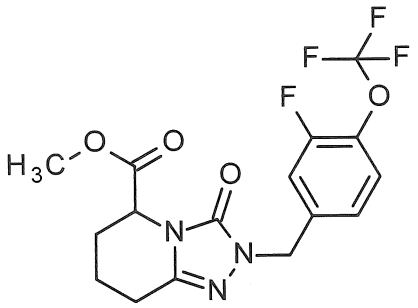


Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 3-clo-2-(clometyl)-5-(triflometyl)pyridin (245 mg, 1,06 mmol, CAS 175277-52-8) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 293 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,08 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

Chất trung gian 87

Metyl (5RS)-2-[3-flo-4-(triflometoxy)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



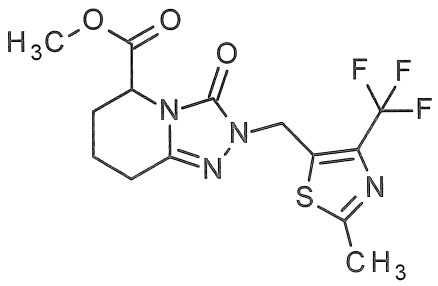
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 4-(bromometyl)-2-flophenyl triflometyl ete (291 mg, 1,06 mmol, CAS 886499-04-3) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung

dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 263 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,22 phút; MS (ESIpos): m /z = 390 [M +H]$^+$

Chất trung gian 88

Metyl (5RS)-2-{[2-metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



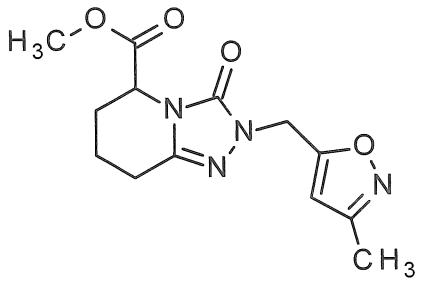
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (347 mg, 1,06 mmol) và 5-(bromometyl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol (290 mg, 1,11 mmol, CAS 1000339-73-0) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 384 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,01), 0,008 (1,10), 1,157 (1,51), 1,175 (3,06), 1,193 (1,55), 1,793 (0,43), 1,804 (0,48), 1,818 (0,41), 1,988 (5,82), 2,051 (0,42), 2,062 (0,77), 2,073 (0,86), 2,086 (0,67), 2,094 (0,45), 2,102 (0,51), 2,114 (0,46), 2,122 (0,50), 2,130 (0,46), 2,524 (0,72), 2,568 (0,84), 2,583 (0,72), 2,594 (0,74), 2,608 (0,61), 2,639 (1,12), 2,651 (15,16), 2,668 (1,55), 2,679 (0,51), 2,687 (0,68), 3,697 (16,00), 4,003 (0,46), 4,021 (1,39), 4,038 (1,38), 4,056 (0,46), 4,594 (1,02), 4,603 (1,12), 4,609 (1,32), 4,619 (0,98), 5,171 (4,60).

Chất trung gian 89

Metyl (5RS)-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



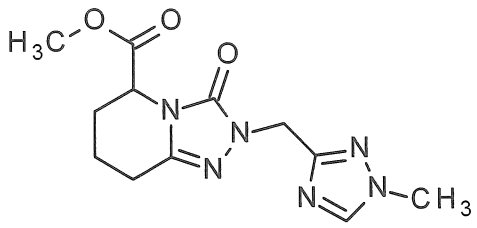
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (347 mg, 1,06 mmol) và 5-(bromometyl)-3-metyl-1,2-oxazole (196 mg, 1,11 mmol, CAS 36958-61-9) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 259 mg (độ tinh khiết 86%, 75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 293 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,44), 1,174 (0,64), 1,510 (0,40), 1,531 (0,43), 1,536 (0,43), 1,544 (0,42), 1,798 (0,49), 1,809 (0,54), 1,824 (0,47), 1,988 (1,18), 2,042 (0,41), 2,055 (0,52), 2,065 (0,75), 2,071 (0,80), 2,078 (0,73), 2,087 (0,86), 2,096 (0,58), 2,104 (0,53), 2,112 (0,61), 2,117 (0,52), 2,124 (0,64), 2,133 (0,58), 2,141 (0,55), 2,205 (15,12), 2,218 (2,90), 2,518 (0,41), 2,524 (0,52), 2,567 (0,86), 2,581 (0,78), 2,593 (0,80), 2,607 (0,67), 2,629 (0,63), 2,641 (1,15), 2,653 (0,66), 2,683 (0,47), 3,687 (1,47), 3,691 (0,75), 3,703 (16,00), 4,596 (1,03), 4,606 (1,14), 4,612 (1,28), 4,622 (0,98), 4,773 (1,74), 4,981 (6,40), 6,237 (3,04), 6,458 (0,50).

Chất trung gian 90

Metyl (5RS)-2-[(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

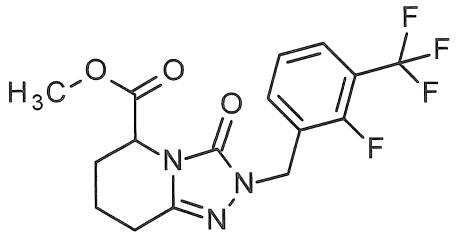


Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (11 ml). Xezi carbonat (793 mg, 2,43 mmol) và 3-(clometyl)-1-metyl-1H-1,2,4-triazole hydroclorua (187 mg, 1,11 mmol, CAS 135206-76-7) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 178 mg (độ tinh khiết 74%, 44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 293 [M +H]$^+$

Chất trung gian 91

Metyl (5RS)-2-[2-flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



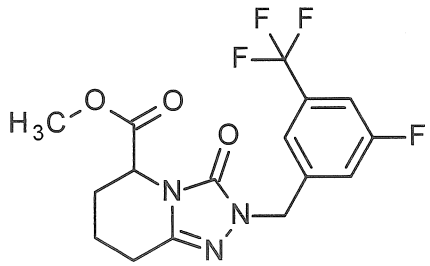
Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 1-(bromometyl)-2-flo-3-(triflometyl)benzen (274 mg, 1,06 mmol, CAS 184970-25-0) được thêm vào sau khi khuấy trong 5 phút. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều

chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 184 mg (49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

Chất trung gian 92

Metyl (5RS)-2-[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

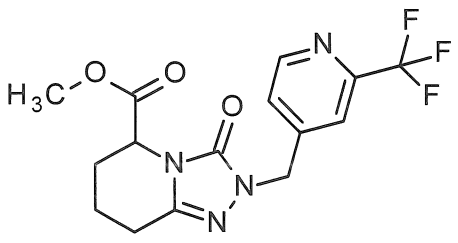


Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flo-5-(triflometyl)benzen (274 mg, 1,06 mmol, CAS 239087-09-3) được thêm vào sau khi khuấy trong 5 phút. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 154 mg (41% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

Chất trung gian 93

Metyl (5RS)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 4-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin hydroclorua (247 mg, 1,06 mmol) được thêm vào sau khi khuấy trong 5 phút. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 279 mg (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

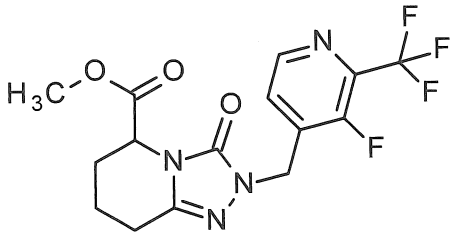
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 94

Metyl (5RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 4-(clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin hydroclorua (266 mg, 1,06 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được trộn lại với xezi carbonat (199 mg, 0,61 mmol) và được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh

chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 181 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

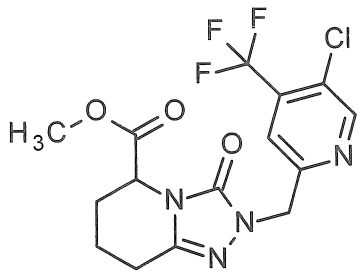
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 95

Metyl (5RS)-2-{[5-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (164 mg, 829 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (4,0 ml). Xezi carbonat (594 mg, 1,82 mmol) và 5-clo-2-(clometyl)-4-(triflometyl)pyridin hydroclorua (274 mg, độ tinh khiết 85%, 871 µmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, ở 85°C trong 5 giờ, và lặp lại ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 269 mg (độ tinh khiết 93%, 77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,42), 0,008 (0,46), 1,157 (1,75), 1,175 (3,60), 1,193 (1,82), 1,352 (0,61), 1,534 (0,40), 1,540 (0,41), 1,807 (0,47), 1,816 (0,49), 1,830 (0,41), 1,989 (6,73), 2,074 (0,58), 2,086 (0,74), 2,098 (0,77), 2,119 (0,46), 2,126 (0,53), 2,131 (0,46), 2,139 (0,47), 2,148 (0,52), 2,155 (0,46), 2,520 (0,80), 2,563 (0,87), 2,578 (0,72), 2,590 (0,72), 2,604 (0,62), 2,630 (0,57), 2,642 (1,01), 2,654 (0,60), 2,671

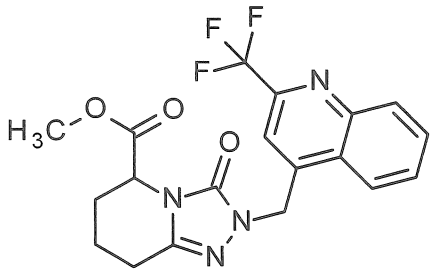
(0,40), 2,684 (0,45), 3,688 (1,91), 3,704 (16,00), 3,936 (0,71), 4,003 (0,54), 4,021 (1,59), 4,039 (1,58), 4,057 (0,52), 4,628 (1,01), 4,637 (1,55), 4,643 (1,37), 4,652 (1,42), 5,074 (7,18), 7,727 (3,53), 7,832 (0,45), 8,858 (0,45), 8,910 (3,33).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-2-{[5-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 96

Metyl (5RS)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (166 mg, 839 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (4,1 ml). Xezi carbonat (301 mg, 923 µmol) và 4-(clometyl)-2-(triflometyl)quinoline hydroclorua (336 mg, độ tinh khiết 74%, 881 µmol) được thêm vào sau khi khuấy trong 5 phút. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 111 mg (33% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

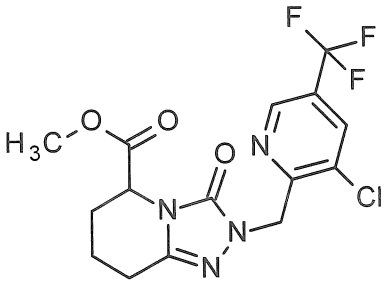
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 407 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 97

Metyl (5RS)-2-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 3-clo-2-(clometyl)-5-(triflometyl)pyridin (245 mg, 1,06 mmol, CAS 175277-52-8) được thêm vào sau khi khuấy trong 5 phút. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 216 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

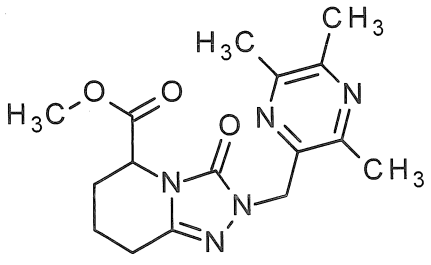
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,49 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-2-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

<u>Chất trung gian 98</u>

Metyl (5RS)-3-oxo-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)

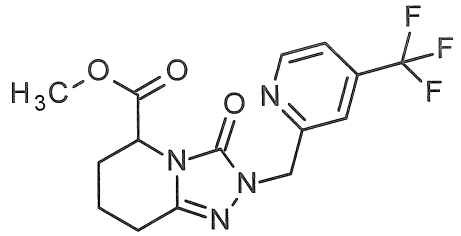


Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (250 mg, 1,27 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (454 mg, 1,39 mmol) và 2-(bromometyl)-3,5,6-trimetylpyrazine (286 mg, 1,33 mmol, CAS 79074-45-6) được thêm vào sau khi khuấy trong 5 phút. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 261 mg (62% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,02 phút; MS (ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

Chất trung gian 99

Metyl (5RS)-3-oxo-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (300 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (744 mg, 2,28 mmol) và 2-(clometyl)-4-(triflometyl)pyridin hydroclorua (371 mg, 1,60 mmol, CAS 215867-87-1) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 282 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

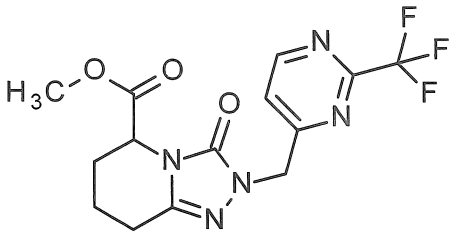
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,50), 1,811 (0,48), 1,821 (0,49), 1,835 (0,42), 2,073 (0,44), 2,079 (0,46), 2,090 (0,74), 2,103 (0,69), 2,110 (0,66), 2,118 (0,53), 2,126 (0,46), 2,133 (0,53), 2,138 (0,46), 2,146 (0,48), 2,154 (0,50), 2,162 (0,46), 2,519 (0,45), 2,570 (0,85), 2,585 (0,73), 2,597 (0,75), 2,611 (0,61), 2,636 (0,59), 2,647 (1,03), 2,660 (0,59), 2,690 (0,44), 3,706 (16,00), 4,636 (1,03), 4,646 (1,11), 4,652 (1,26), 4,661 (0,93), 5,075 (7,03), 7,551 (2,03), 7,713 (1,09), 7,724 (1,09), 8,822 (1,50), 8,834 (1,43).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 100

Metyl (5RS)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (108 mg, 548 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (268 mg, 822 µmol) và 4-(clometyl)-2-(triflometyl)pyrimidin hydroclorua (134 mg, 575 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và trong điều kiện hồi lưu thêm 2 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 49,3 mg (25% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

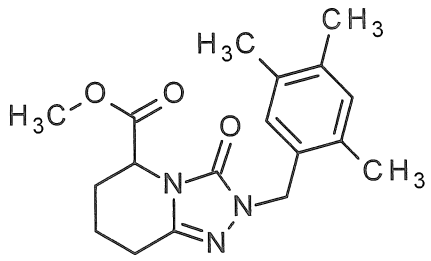
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 101

Metyl (5RS)-3-oxo-2-(2,4,5-trimetylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 1-(bromometyl)-2,4,5-trimetylbenzen (227 mg, 1,06 mmol, CAS 35509-98-9) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 198 mg (59% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

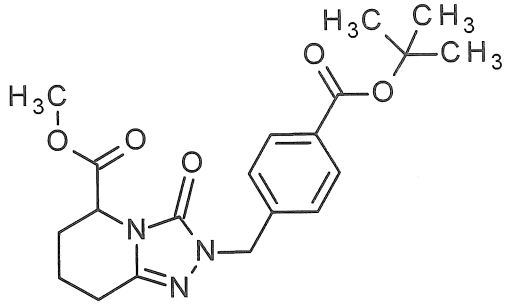
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 330 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Metyl (5S)-3-oxo-2-(2,4,5-trimetylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 102

Metyl (5RS)-2-[4-(tert-butoxycarbonyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



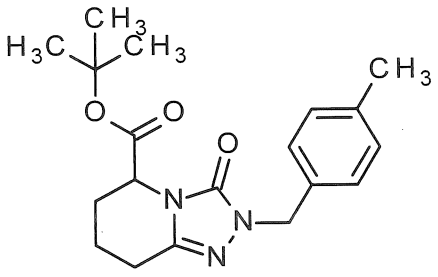
Thêm tert-butyl 4-(bromometyl)benzoat (433 mg, 1,60 mmol) vào metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (300 mg, 1,52 mmol) và xezi carbonat (744 mg, 2,28 mmol) trong 15 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra, và dịch lọc được trộn và được chiết bằng etyl axetat/nước. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 676 mg (độ tinh khiết 88%, 101% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 388 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,08), 0,008 (1,04), 1,175 (0,71), 1,537 (16,00), 1,988 (1,29), 3,286 (1,03), 3,709 (5,39), 4,915 (1,64), 7,323 (0,99), 7,344 (1,09), 7,857 (1,29), 7,878 (1,18).

Chất trung gian 103

Tert-butyl (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Thêm 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (4,06 g, 21,9 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (5,00 g, 20,9 mmol) và xezi carbonat (10,2 g, 31,3 mmol) trong 180 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra, dịch lọc sau đó được cô đặc về cơ bản trên thiết bị cô quay, và phần còn lại được

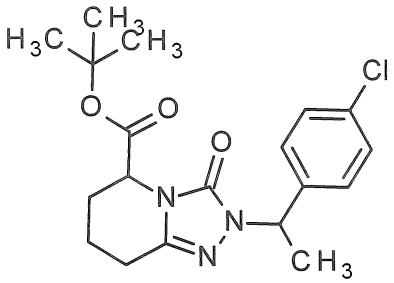
đưa vào và được chiết bằng etyl axetat/nước. Để phân tách pha tốt hơn, dung dịch nước natri clorua bão hòa và một ít metanol được thêm vào. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 7,14 g (độ tinh khiết 94%, 94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được sử dụng tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 1,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,396 (16,00), 1,402 (2,28), 2,270 (4,79), 4,771 (2,95), 7,129 (7,75).

Chất trung gian 104

Tert-butyl (5RS)-2-[(1RS)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



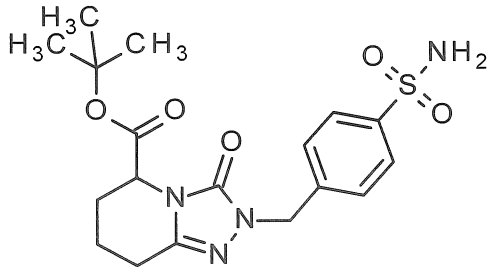
Thêm 1-[(1RS)-1-bromoetyl]-4-clobenzen (triệt quang) (550 mg, 2,51 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (500 mg, 2,09 mmol) và xezi carbonat (1,02 g, 3,13 mmol) trong 30 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra, dịch lọc sau đó được cô đặc về cơ bản trên thiết bị cô quay, và phần còn lại được đưa vào và được chiết bằng etyl axetat/nước. Để phân tách pha tốt hơn, dung dịch nước natri clorua bão hòa và một ít metanol được thêm vào. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 755 mg (độ tinh khiết 87%, 83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục làm hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 8): R_t = 3,28 phút; MS (ESIpos): m /z = 378 [M +H]$^+$; R_t = 3,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 378 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,98), 0,008 (1,51), 1,157 (0,78), 1,175 (1,54), 1,192 (0,85), 1,329 (15,89), 1,342 (1,34), 1,405 (16,00), 1,416 (1,42), 1,438 (1,47), 1,597 (2,79), 1,603 (2,55), 1,614 (2,71), 1,620 (2,46), 1,988 (2,92), 2,063 (1,04), 2,661 (0,78), 3,287 (1,01), 4,020 (0,72), 4,038 (0,70), 4,403 (0,81), 4,418 (0,94), 7,323 (1,58), 7,344 (3,21), 7,378 (2,24), 7,385 (2,41), 7,399 (1,19), 7,406 (1,69).

Chất trung gian 105

Tert-butyl (5R,S)-3-oxo-2-(4-sulphamoylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



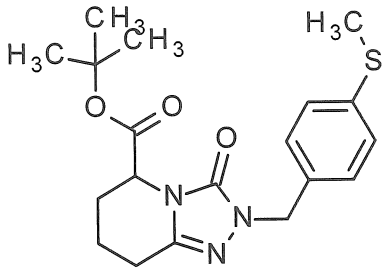
Thêm xezi carbonat (1,02 g, 3,13 mmol) và 4-(bromometyl)benzensulphonamit (627 mg, 2,51 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (500 mg, 2,09 mmol) trong 10 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy hai lần ở nhiệt độ phòng trong argon qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được trộn với nước và được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô với magie sulphat, được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (cột: RP, Chromatorex C18, 250x40mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 10% B, 5 phút 10%B, 27 phút 98% B, 35 phút 98% B, 35,01 phút 10%B, 38 phút 10%B. Thời gian chạy mỗi lần phân tách là 38 phút. Phát hiện: 210 nm). Thu được 755 mg (độ tinh khiết 87%, 83% so với lý thuyết). Bằng cách cô đặc các phần sản phẩm, thu được 37 mg (4,3% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 1,35 phút; MS (ESIneg): m /z = 407 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,404 (16,00), 2,072 (1,17), 4,451 (0,63), 4,920 (2,40), 7,331 (2,07), 7,401 (1,29), 7,422 (1,42), 7,772 (1,69), 7,793 (1,46).

Chất trung gian 106

Tert-butyl (5RS)-2-[4-(metylsulphanyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



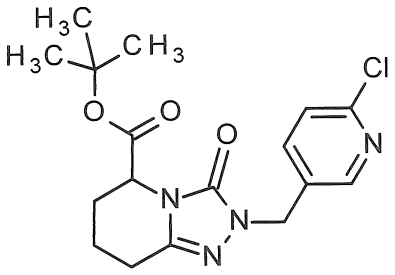
Thêm 1-(bromometyl)-4-(metylsulphanyl)benzen (476 g, 2,19 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (500 mg, 2,09 mmol) và xezi carbonat (1,02 g, 3,13 mmol) trong 18 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra, và dịch lọc được trộn và được chiết bằng etyl axetat/nước. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 776 mg (độ tinh khiết 92%, 91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,395 (16,00), 1,403 (1,34), 1,988 (0,68), 2,452 (7,33), 4,783 (2,62), 7,181 (0,76), 7,198 (1,88), 7,221 (2,16), 7,238 (0,85).

Chất trung gian 107

Tert-butyl (5RS)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Thêm 2-clo-5-(clometyl)pyridin (711 g, 4,39 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (1,00 g, 4,18 mmol) và xezi carbonat (2,04 g, 6,27 mmol) trong 25 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được thêm vào nước và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulphat, được lọc, và được cô đặc và

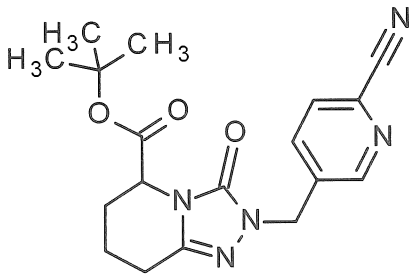
được làm khô trong áp suất giảm. 1,48 g (độ tinh khiết 89%, 87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được, chất này được sử dụng tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,84 phút; MS (ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,369 (0,99), 1,387 (16,00), 1,405 (3,22), 1,988 (0,89), 2,060 (0,76), 2,496 (4,74), 2,501 (6,51), 2,505 (5,26), 4,443 (0,68), 4,910 (2,74), 7,510 (0,80), 7,530 (0,98), 8,313 (0,82), 8,319 (0,82).

Chất trung gian 108

Tert-butyl (5RS)-2-[(6-xyanopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



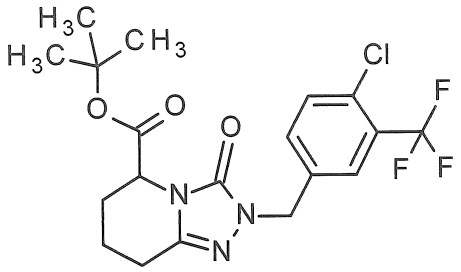
Thêm 5-(bromometyl)pyridin-2-carbonitril (173 mg, 878 µmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 836 µmol) và xezi carbonat (409 mg, 1,25 mmol) trong 8,0 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trước tiên trong 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó 5-(bromometyl)pyridin-2-carbonitril (32,9 mg, 167 µmol) được thêm vào một lần nữa (theo dõi sự chuyển hóa bằng HPLC). Để tinh chế, sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 2 giờ nữa, chất kết tủa có mặt được lọc ra, và dịch lọc được trộn và được chiết bằng etyl axetat/nước. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 303 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,79 phút; MS (ESIpos): m /z = 356 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,79), 0,008 (1,80), 1,175 (0,81), 1,394 (16,00), 1,406 (1,87), 1,988 (1,44), 3,287 (1,33), 4,459 (0,60), 5,033 (2,16), 8,034 (0,73), 8,037 (0,79).

Chất trung gian 109

Tert-butyl (5RS)-2-[4-clo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



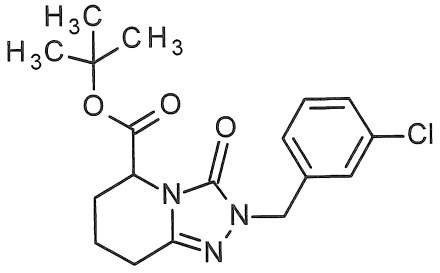
Thêm 4-(bromometyl)-1-clo-2-(triflometyl)benzen (274 mg, 1,00 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 836 µmol) và xezi carbonat (409 mg, 1,25 mmol) trong 8,0 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trước tiên trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm (theo dõi sự chuyển hóa bằng HPLC). Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra, và dịch lọc được trộn và được chiết bằng etyl axetat/nước. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 323 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được sử dụng tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,377 (16,00), 4,946 (1,13), 4,962 (1,09).

Chất trung gian 110

Tert-butyl (5RS)-2-(3-clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Thêm 1-(bromometyl)-3-clobenzen (130 µl, 1,0 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 836 µmol) và xezi carbonat (409 mg, 1,25 mmol) trong 8,0 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trước tiên trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm (theo dõi sự chuyển hóa bằng HPLC). Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra, và dịch lọc được trộn và được chiết bằng etyl axetat/nước. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng

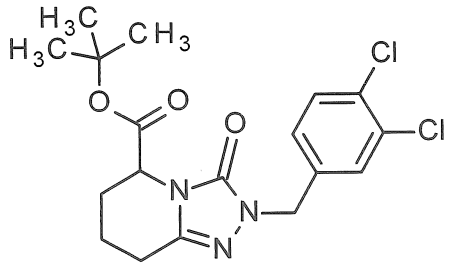
natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 284 mg (độ tinh khiết 84%, 78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 308 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,395 (16,00), 1,406 (0,97), 1,988 (0,71), 4,856 (1,40), 4,862 (1,37), 7,360 (1,24), 7,379 (0,68).

Chất trung gian 111

Tert-butyl (5RS)-2-(3,4-diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



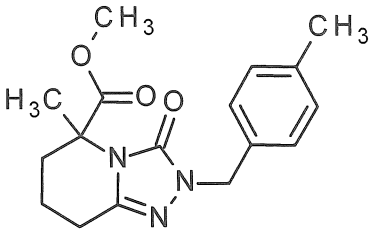
Thêm 4-(bromometyl)-1,2-diclobenzen (241 mg, 1,00 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (200 mg, 836 µmol) và xezi carbonat (409 mg, 1,25 mmol) trong 8,0 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra, và dịch lọc được trộn và được chiết bằng etyl axetat/nước. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 330 mg (độ tinh khiết 78%, 77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,08 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,392 (16,00), 4,867 (1,86), 7,503 (0,82), 7,508 (0,81), 7,610 (1,04), 7,631 (0,95).

Chất trung gian 112

Metyl (5RS)-metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)

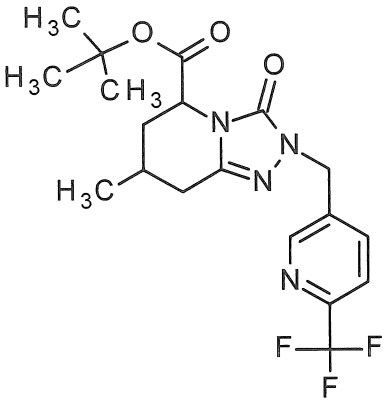


Metyl (5RS)-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (40,0 mg, 189 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (67,9 mg, 208 µmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (36,8 mg, 199 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 32,0 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

Chất trung gian 113

Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (238 mg, 940 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (612 mg, 1,88 mmol) và 5-(bromometyl)-2-(triflometyl)pyridin (237 mg, 987 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl

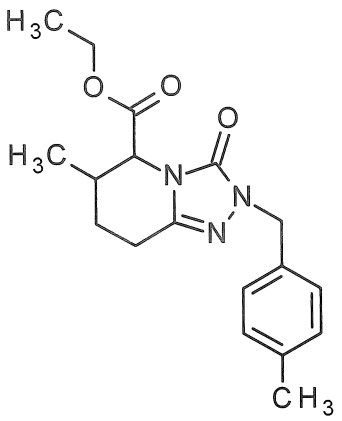
axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 383 mg (độ tinh khiết 92%, 91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,30 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M -tBu+H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,52), 0,008 (1,72), 1,012 (2,06), 1,028 (2,14), 1,371 (0,43), 1,406 (16,00), 2,217 (0,48), 2,230 (0,62), 2,258 (0,49), 4,295 (0,45), 4,305 (0,44), 4,835 (0,45), 5,019 (2,25), 7,922 (1,31), 7,936 (0,83), 8,668 (0,83).

Chất trung gian 114

Etyl (5RS,6RS)-6-metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

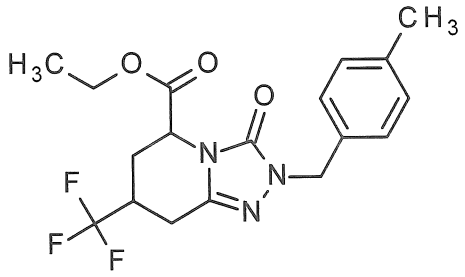


Etyl (5RS,6RS)-6-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (80,0 mg, 355 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (174 mg, 533 µmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (69,0 mg, 373 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 108 mg (độ tinh khiết 71%, 65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 330 [M +H]$^+$

Chất trung gian 115

Etyl (5RS,7RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

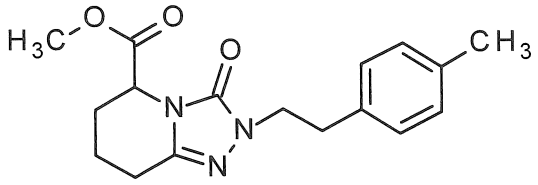


Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (80,0 mg, 287 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,5 ml). Xezi carbonat (140 mg, 430 µmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (55,7 mg, 301 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 102 mg (độ tinh khiết 81%, 75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

Chất trung gian 116

Metyl ((5RS)-2-[2-(4-metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



Metyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (180 mg, 913 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Xezi carbonat (312 mg, 959 µmol) và 1-(2-bromoetyl)-4-metylbenzen (200 mg, 1,00 mmol, CAS 6529-51-7) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn

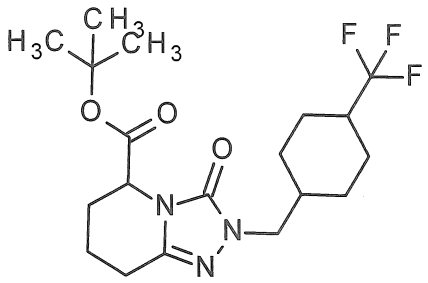
lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 88,0 mg (30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,356 (0,66), 2,257 (8,94), 2,567 (0,54), 2,579 (0,46), 2,588 (0,48), 2,649 (0,66), 2,870 (0,95), 2,885 (1,81), 2,900 (1,02), 3,680 (12,74), 3,783 (0,71), 3,788 (0,75), 3,798 (1,46), 3,804 (1,47), 3,813 (0,68), 3,819 (0,66), 4,525 (0,70), 4,533 (0,78), 4,538 (0,88), 4,546 (0,69), 7,085 (16,00).

Chất trung gian 117

Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-{[4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



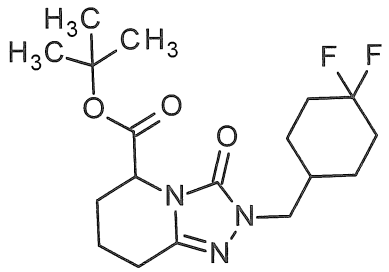
Thêm 1-(bromometyl)-4-(triflometyl)xyclohexan (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (307 mg, 1,25 mmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (250 mg, 1,04 mmol) và xezi carbonat (511 mg, 1,57 mmol) trong 15 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó trong 24 giờ nữa. Để chuyển hóa tiếp, thêm hai lần 1-(bromometyl)-4-(triflometyl)xyclohexan (128 mg, 522 µmol mỗi lần) và xezi carbonat (272 mg, 836 µmol mỗi lần) và khuấy trong 24 giờ mỗi lần (theo dõi sự chuyển hóa bằng HPLC). Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc, và phần còn lại được đưa vào và được chiết bằng etyl axetat/nước. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 466 mg (độ tinh khiết 81%, 90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,08 phút; MS (ESIpos): m /z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,25), 1,395 (16,00), 1,406 (2,62), 1,420 (1,08), 1,499 (1,33), 1,508 (0,84), 1,522 (0,93), 1,546 (0,75), 1,595 (0,83), 1,606 (1,20), 1,625 (1,14), 1,643 (1,63), 3,287 (0,76), 3,563 (2,36), 3,581 (2,34).

Chất trung gian 118

Tert-butyl (5RS)-2-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang)



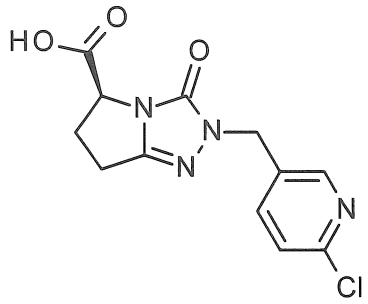
Thêm 4-(bromometyl)-1,1-difloxyclohexan (72,0 mg, 338 µmol) vào tert-butyl (5RS)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (67,4 mg, 282 µmol) và xezi carbonat (138 mg, 422 µmol) trong 4,0 ml axetonitril, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra, dịch lọc được cô đặc, và phần còn lại được đưa vào và được chiết bằng etyl axetat/nước. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat, được lọc, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Phần còn lại được phân tách bằng HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Bằng cách kết hợp các phân đoạn chứa sản phẩm, sau khi loại bỏ dung môi trong áp suất giảm, thu được 41,0 mg (39% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 1,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 372 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,396 (16,00), 2,072 (2,01), 3,528 (1,35), 3,545 (1,33), 4,399 (0,62).

Chất trung gian 119

Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh)

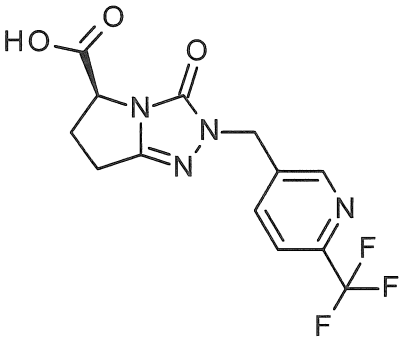


Metyl (5S)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (430 mg, 1,39 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và lithi hydroxit (167 mg, 6,96 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm ở nhiệt độ phòng và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 185 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 295 [M +H]$^+$

Chất trung gian 120

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh)

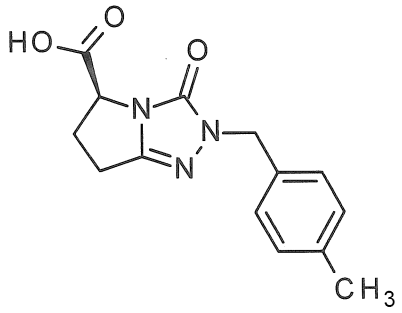


Metyl (5S)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (441 mg, 1,29 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và lithi hydroxit (154 mg, 6,44 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 376 mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 329 [M +H]$^+$

Chất trung gian 121

(5S)-2-(4-Metylbe nzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh)



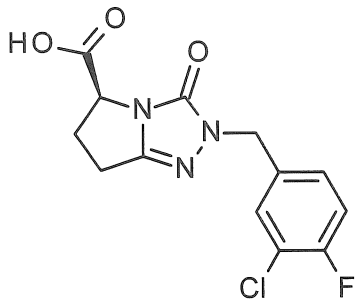
Metyl (5S)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (280 mg, 975 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và lithi hydroxit (117 mg, 4,87 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm ở nhiệt độ phòng và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 251 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 274 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (0,73), 1,157 (0,99), 1,174 (2,01), 1,192 (1,01), 1,988 (3,62), 2,274 (10,45), 2,423 (0,43), 2,430 (0,52), 2,439 (0,46), 2,446 (0,46), 2,455 (0,52), 2,463 (0,55), 2,708 (1,26), 2,720 (0,84), 2,730 (2,22), 2,745 (1,81), 2,822 (0,50), 2,841 (0,44), 2,853 (0,62), 2,876 (0,50), 4,020 (0,87), 4,038 (0,87), 4,603 (1,09), 4,610 (1,19), 4,625 (1,25), 4,633 (1,04), 4,708 (0,51), 4,747 (2,97), 4,761 (2,99), 4,800 (0,51), 7,140 (16,00), 13,346 (0,50).

Chất trung gian 122

(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh)

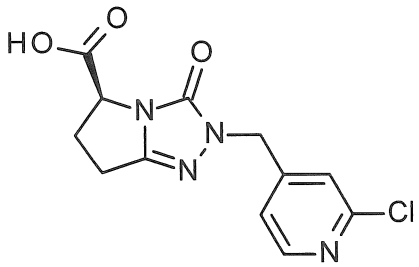


Metyl (5S)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (460 mg, 1,41 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và lithi hydroxit (169 mg, 7,06 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 281 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 312 [M +H]$^+$

Chất trung gian 123

(5S)-2-[(2-Clopyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh)



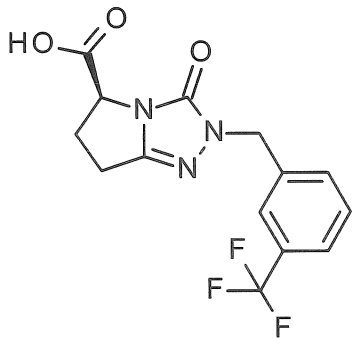
Metyl (5S)-2-[(2-clopyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (250 mg, 810 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (7,5 ml), và lithi hydroxit (97,0 mg, 4,05 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 230 mg (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 295 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,93), 0,145 (0,82), 2,371 (1,71), 2,715 (1,98), 2,758 (4,35), 2,781 (8,27), 2,795 (7,03), 2,838 (1,67), 2,861 (2,25), 2,891 (2,91), 2,915 (1,98), 4,532 (0,78), 4,662 (3,88), 4,670 (4,35), 4,685 (4,43), 4,692 (3,88), 4,887 (0,78), 4,931 (16,00), 7,253 (5,63), 7,266 (5,79), 7,340 (10,10), 8,377 (7,65), 8,389 (7,61), 11,255 (1,01).

Chất trung gian 124

Axit (5S)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh)

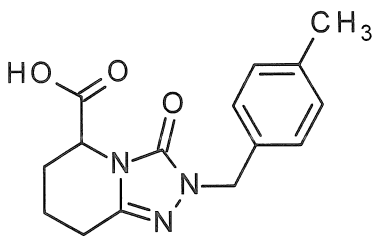


Metyl (5S)-3-oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (150 mg, 440 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,5 ml), và lithi hydroxit (52,6 mg, 2,20 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 129 mg (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

Chất trung gian 125

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang)



Biến thể a)

Metyl (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (854 mg, độ tinh khiết 95%, 2,69 mmol) đầu tiên được nạp vào 20 ml THF/nước (3:1), lithi hydroxit (322 mg, 13,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng nước, axit hóa bằng axit clohydric 1N, diclometan và một ít dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào, và hỗn hợp được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Tạo thành 436 mg (56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,15 phút; MS (ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,075 (0,98), 2,084 (0,97), 2,092 (0,92), 2,272 (9,23), 4,458 (1,29), 4,770 (4,43), 7,128 (16,00).

Biến thể b)

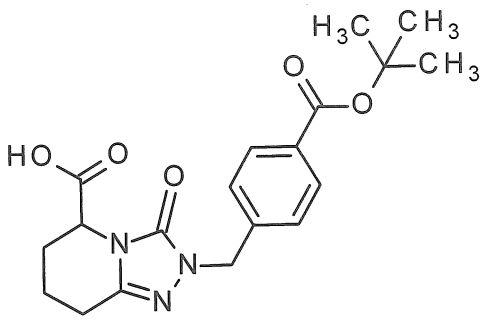
Thêm 10 ml (130 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (7,14 g, 20,8 mmol) trong 100 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi thêm tiếp 5 ml (65 mmol) axit trifloaxetic và khuấy ở nhiệt độ phòng thêm một ngày nữa, hỗn hợp được trộn với 14 ml NaOH 3N trong khi làm lạnh bằng bể đá và khuấy mạnh, được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Sản phẩm thu được (6,63 g, > 100% so với lý thuyết) được sử dụng mà không tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,24), 0,008 (1,06), 1,397 (0,62), 1,534 (0,77), 2,272 (8,87), 4,459 (1,36), 4,770 (4,02), 7,128 (16,00).

Chất trung gian 126

Axit (5RS)-2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



Metyl (5RS)-2-[4-(tert-butoxycarbonyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (676 mg, độ tinh khiết 87%, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào 15 ml THF/nước, lithi hydroxit (182 mg, 7,59 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 6 với axit clohydric 1N, được trộn với diclometan và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Điều này tạo ra phần sản phẩm là 99 mg (độ tinh khiết 71%, 12% so với lý thuyết).

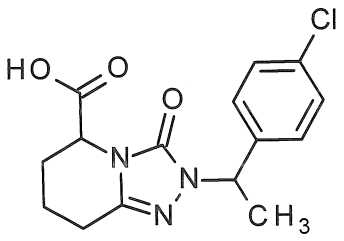
Pha nước chứa sản phẩm như vậy được điều chỉnh đến pH 3 với axit clohydric 1N, được trộn với etyl axetat và được chiết tổng cộng ba lần. Các pha etyl axetat kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Tạo ra 147 mg (26% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIneg): m /z = 372 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,536 (16,00), 4,911 (2,17), 7,328 (1,14), 7,349 (1,23), 7,846 (1,40), 7,867 (1,28).

Chất trung gian 127

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Clophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



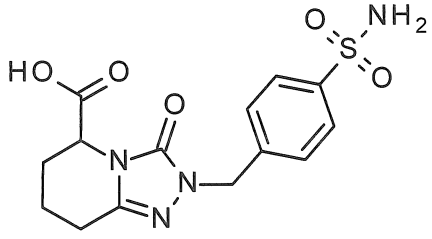
Thêm 1,2 ml (16 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch Tert-butyl (5RS)-2-[(1RS)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (755 mg, 2,00 mmol) trong 10 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi thêm 600 µl (7,8 mmol) axit trifloaxetic nữa và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ nữa, hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 3 với NaOH 3N trong khi làm lạnh bằng bể đá và khuấy mạnh, được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách này, 392 mg (độ tinh khiết 79%, 48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 322 [M +H]$^+$; R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 322 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,83), -0,008 (16,00), 0,008 (13,62), 0,146 (1,78), 1,110 (3,38), 1,288 (4,30), 1,304 (4,30), 1,329 (5,07), 1,406 (11,38), 1,595 (12,57), 1,607 (12,53), 1,613 (13,39), 1,625 (11,70), 2,076 (5,07), 2,580 (3,20), 2,664 (3,47), 2,710 (2,42), 3,286 (7,04), 4,426 (3,15), 4,450 (3,43), 5,326 (3,06), 5,344 (3,29), 7,309 (5,62), 7,319 (4,94), 7,325 (4,75), 7,331 (10,88), 7,340 (10,10), 7,346 (4,25), 7,353 (4,30), 7,355 (14,45), 7,375 (11,93), 7,379 (15,41), 7,385 (4,75), 7,396 (6,86), 7,401 (7,54), 7,484 (4,66).

Chất trung gian 128

(5RS)-3-Oxo-2-(4-sulphamoylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang)



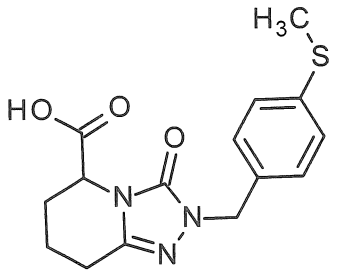
Thêm 500 µl (6,5 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-(4-sulphamoylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (35,0 mg, 85,7 µmol) trong 5,0 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc và được làm khô trong

áp suất giảm. Theo cách này, thu được 30 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được sử dụng tiếp mà không tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 0,66 phút; MS (ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

Chất trung gian 129

Axit (5RS)-2-[4-(Metylsulphanyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



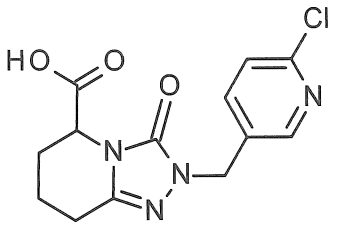
Thêm 500 µl (6,5 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-2-[4-(metylsulphanyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (160 mg, độ tinh khiết 89%, 379 µmol) trong 5,0 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để chuyển hóa tiếp, 100 µl (1,3 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm một ngày nữa (theo dõi sự chuyển hóa bằng HPLC). Để tinh chế, hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 3 với NaOH 3N trong khi làm lạnh bằng bể đá và khuấy mạnh, được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 137 mg (109% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 320 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,62), 0,008 (2,24), 1,396 (0,96), 2,452 (16,00), 4,461 (1,33), 4,782 (4,61), 5,754 (0,68), 7,174 (1,26), 7,196 (3,98), 7,215 (4,58), 7,221 (1,06), 7,237 (1,41).

Chất trung gian 130

(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang)



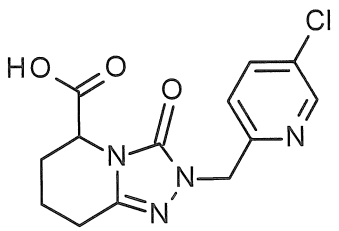
Thêm 5,0 ml (65 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (1,84 g, 5,04 mmol) trong 25 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 3 với NaOH 3N trong khi làm lạnh bằng bể đá và khuấy mạnh, được pha loãng bằng nước và được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 1,59 g (độ tinh khiết 92%, 94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,94), 0,008 (1,83), 1,157 (3,09), 1,175 (6,27), 1,193 (3,15), 1,387 (3,56), 1,406 (0,95), 1,506 (0,97), 1,519 (1,00), 1,534 (0,85), 1,795 (0,84), 1,809 (1,23), 1,820 (1,25), 1,830 (1,04), 1,841 (1,01), 1,909 (1,25), 1,988 (11,31), 2,069 (1,57), 2,078 (2,11), 2,084 (2,94), 2,090 (3,28), 2,101 (3,07), 2,113 (1,63), 2,568 (1,70), 2,582 (1,28), 2,614 (1,39), 2,627 (2,10), 2,636 (1,49), 2,656 (0,78), 2,666 (1,09), 4,003 (1,24), 4,021 (3,03), 4,038 (3,02), 4,056 (1,29), 4,218 (0,77), 4,462 (2,60), 4,474 (4,68), 4,487 (2,49), 4,828 (1,17), 4,910 (16,00), 5,093 (0,74), 7,500 (4,57), 7,521 (5,54), 7,703 (3,17), 7,709 (3,32), 7,724 (2,78), 7,730 (2,79), 8,310 (4,06), 8,316 (3,98).

Chất trung gian 131

Axit (5RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



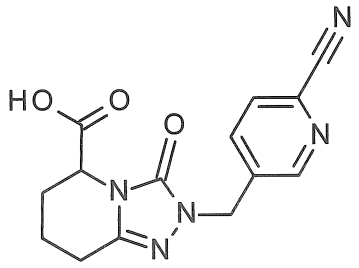
Thêm 600 µl (7,8 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt

quang) (268 mg, độ tinh khiết 82%, 602 µmol) trong 3,0 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách này, thu được 220 mg (độ tinh khiết 80%, 95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được sử dụng tiếp mà không tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,87 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

Chất trung gian 132

Axit (5RS)-2-[(6-Xyanopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



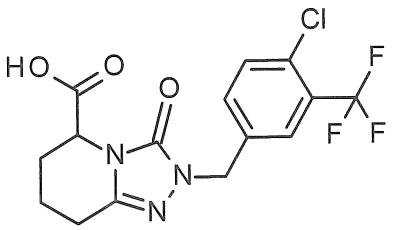
Thêm 1,0 ml (13 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-2-[(6-xyanopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (303 mg, 853 µmol) trong 8,0 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để chuyển hóa tiếp, 200 µl (2,6 mmol) và 100 µl (1,3 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào và hỗn hợp được khuấy tiếp tương ứng trong 3,5 giờ và 2,5 giờ. (Theo dõi sự chuyển hóa bằng HPLC và LC-MS). Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 191 mg (độ tinh khiết 67%, 50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 300 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,84), -0,008 (6,61), 0,008 (6,11), 0,146 (0,76), 1,394 (4,32), 1,400 (16,00), 2,094 (1,18), 2,366 (0,89), 2,665 (0,82), 2,710 (0,84), 4,489 (1,34), 4,985 (1,87), 5,034 (4,55), 5,754 (1,79), 7,851 (0,71), 7,857 (0,76), 7,871 (1,00), 7,876 (0,95), 7,978 (0,74), 8,000 (1,24), 8,023 (1,58), 8,043 (1,26), 8,633 (1,26), 8,638 (1,26).

Chất trung gian 133

Axit (5RS)-2-[4-Clo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



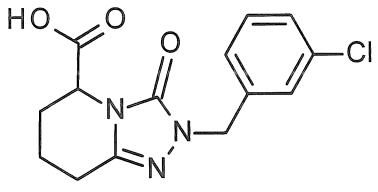
Thêm 700 µl (9,1 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-2-[4-clo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (332 mg, độ tinh khiết 97%, 746 µmol) trong 7,0 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Để chuyển hóa tiếp, 200 µl (2,6 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào và hỗn hợp được khuấy tiếp qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 273 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được sử dụng tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,97), -0,008 (8,63), 0,008 (7,66), 0,146 (0,97), 1,034 (1,14), 1,050 (1,12), 1,377 (3,67), 1,506 (1,07), 1,519 (1,07), 1,534 (0,97), 1,800 (0,90), 1,814 (1,34), 1,824 (1,34), 1,835 (1,09), 1,846 (1,14), 2,076 (1,56), 2,084 (2,31), 2,098 (3,87), 2,108 (3,57), 2,120 (1,92), 2,366 (0,73), 2,519 (2,21), 2,561 (2,04), 2,574 (2,04), 2,588 (1,53), 2,620 (1,53), 2,633 (2,36), 2,643 (1,68), 2,662 (0,97), 2,675 (1,34), 2,685 (0,71), 2,710 (0,75), 3,168 (1,00), 3,508 (2,38), 4,477 (2,63), 4,488 (4,98), 4,501 (2,58), 4,956 (16,00), 7,523 (2,31), 7,529 (2,38), 7,544 (2,99), 7,549 (3,06), 7,706 (5,16), 7,727 (4,21), 7,748 (5,47), 7,754 (5,23), 13,264 (0,73).

Chất trung gian 134

Axit (5RS)-2-(3-Clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



Thêm 600 µl (7,8 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-2-(3-clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (284 mg, độ tinh khiết 84%, 656 µmol) trong 6,0 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Để chuyển hóa tiếp, 200 µl (2,6 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào và hỗn hợp được khuấy thêm qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 224 mg (độ tinh khiết 83%, 92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 308 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (14,92), 0,146 (1,88), 1,147 (1,13), 1,396 (0,56), 2,091 (0,71), 2,323 (0,56), 2,327 (0,89), 2,332 (0,66), 2,366 (1,46), 2,665 (0,80), 2,669 (1,04), 2,674 (0,94), 2,709 (1,55), 3,168 (1,55), 4,486 (0,89), 4,859 (3,48), 7,197 (0,56), 7,214 (0,71), 7,288 (0,99), 7,351 (0,85), 7,356 (2,02), 7,374 (0,89).

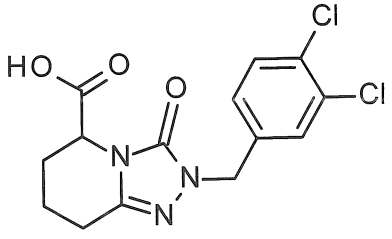
Phân tích thay thế:

Metyl (5RS)-2-(3-clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (63,0 mg, 196 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,5 ml), và lithi hydroxit (23,4 mg, 979 µmol) được hòa tan trong nước (2,5 ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 65 giờ, và sau đó nước và nước axit clohydric 1N được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết lặp lại bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 55,0 mg (91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 308 [M +H]$^+$

<u>Chất trung gian 135</u>

Axit (5RS)-2-(3,4-Diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



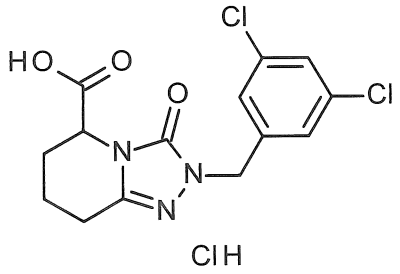
Thêm 900 µl (12 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-2-(3,4-diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (330 mg, độ tinh khiết 78%, 646 µmol) trong 8,0 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để chuyển hóa tiếp, 100 µl (1,3 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào và hỗn hợp được khuấy thêm 5 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 282 mg (độ tinh khiết 80%, > 100%) hợp chất nêu ở đề mục, chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,99), 0,008 (0,93), 1,365 (0,65), 1,392 (6,32), 1,510 (0,93), 1,523 (0,96), 1,535 (1,07), 1,538 (0,85), 1,801 (0,81), 1,811 (1,13), 1,815 (1,18), 1,825 (1,21), 1,836 (1,01), 1,847 (1,01), 2,077 (1,57), 2,086 (2,08), 2,092 (2,91), 2,099 (3,24), 2,108 (3,04), 2,121 (1,63), 2,521 (1,06), 2,563 (1,64), 2,576 (1,70), 2,591 (1,29), 2,621 (1,34), 2,631 (1,97), 2,635 (2,09), 2,644 (1,52), 2,664 (0,79), 2,674 (1,03), 4,475 (2,28), 4,487 (4,46), 4,499 (2,26), 4,706 (0,69), 4,868 (16,00), 5,423 (1,28), 7,221 (2,81), 7,226 (2,94), 7,242 (3,18), 7,247 (3,31), 7,486 (4,76), 7,491 (4,55), 7,603 (7,05), 7,623 (6,45), 7,631 (0,66).

Chất trung gian 136

(5RS)-2-(3,5-Diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit clohydric (triệt quang)



Tert-butyl (5RS)-2-(3,5-diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (445 mg, 1,12 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,0 ml), và axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,8 ml, 4,0 M, 11 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,8 ml, 4,0 M, 11 mmol) được thêm vào tiếp.

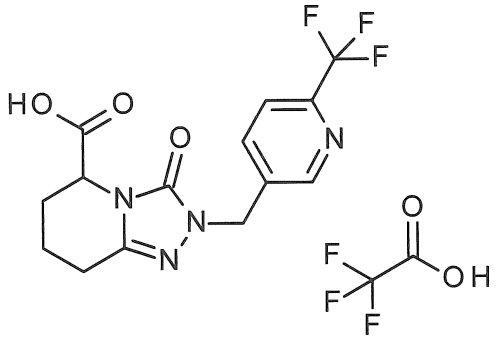
Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và thu được 493 mg (độ tinh khiết 79%, 92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,80), 0,008 (0,72), 1,175 (0,65), 1,192 (0,78), 1,235 (2,38), 1,395 (4,05), 1,406 (0,88), 1,477 (0,72), 1,496 (1,12), 1,512 (1,51), 1,525 (1,58), 1,540 (1,34), 1,553 (0,93), 1,572 (0,46), 1,808 (1,37), 1,820 (1,91), 1,831 (1,83), 1,842 (1,54), 1,853 (1,50), 1,909 (0,89), 1,988 (0,76), 2,086 (2,68), 2,100 (4,49), 2,107 (4,86), 2,116 (4,43), 2,128 (2,41), 2,560 (3,08), 2,574 (2,23), 2,587 (2,34), 2,602 (1,96), 2,635 (1,94), 2,646 (3,14), 2,656 (2,27), 2,676 (1,29), 2,686 (1,41), 2,698 (0,88), 3,365 (2,96), 3,451 (0,75), 3,463 (0,96), 3,475 (1,00), 3,492 (0,94), 3,504 (0,77), 3,515 (0,42), 3,656 (0,43), 3,667 (0,74), 3,679 (0,85), 3,690 (0,41), 3,699 (0,83), 3,713 (0,61), 4,377 (0,62), 4,490 (3,41), 4,503 (9,30), 4,514 (3,22), 4,768 (0,61), 4,845 (0,78), 4,886 (13,41), 4,931 (0,74), 7,279 (15,72), 7,284 (16,00), 7,299 (0,60), 7,303 (0,53), 7,347 (2,08), 7,352 (2,18), 7,414 (0,50), 7,419 (0,52), 7,451 (1,08), 7,533 (3,64), 7,538 (6,48), 7,543 (3,88), 11,356 (0,56), 13,281 (0,55).

Chất trung gian 137

(5RS)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)

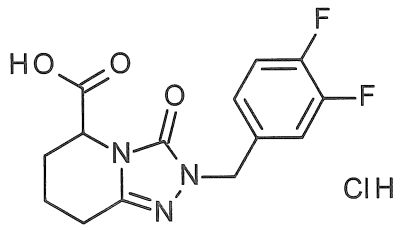


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (364 mg, 913 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,1 ml, 14 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 465 mg (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 138

(5RS)-2-(3,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit hydroclorua (triệt quang)

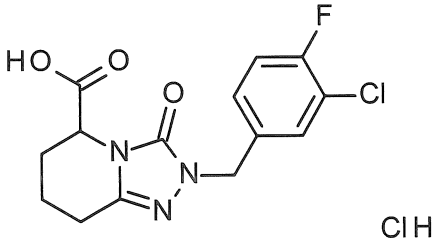


Tert-butyl (5S,R)-2-(3,4-diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (451 mg, 1,23 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10 ml, 120 mmol), và axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (3,1 ml, 4,0 M, 12 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 65 giờ và ở 50°C qua đêm. Axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (3,1 ml, 4,0 M, 12 mmol) được thêm vào tiếp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và thu được 420 mg (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,02), 0,008 (2,73), 1,393 (1,69), 1,810 (0,44), 2,098 (1,23), 2,107 (1,13), 2,327 (0,53), 2,562 (0,67), 2,575 (0,60), 2,589 (0,48), 2,621 (0,48), 2,631 (0,77), 2,642 (0,55), 2,670 (0,77), 3,568 (16,00), 4,472 (0,85), 4,484 (1,55), 4,496 (0,75), 4,849 (4,79), 7,101 (0,55), 7,236 (0,48), 7,265 (0,57), 7,285 (0,50), 7,370 (0,55), 7,392 (1,04), 7,398 (0,62), 7,413 (0,59), 7,419 (1,09), 7,440 (0,52).

Chất trung gian 139

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit hydroclorua (triệt quang)



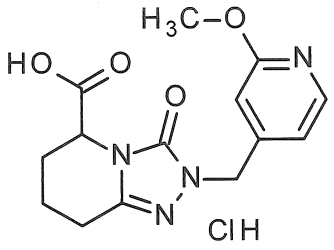
Tert-butyl (5RS)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (391 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10 ml, 120 mmol), và axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,6 ml, 4,0 M, 10 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 65 giờ và ở 50°C trong 3 giờ. Axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,3 ml, 4,0 M, 5 mmol)

được thêm vào tiếp, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và thu được 350 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,11), 0,008 (1,07), 1,391 (4,37), 1,476 (0,51), 1,492 (0,77), 1,510 (1,08), 1,523 (1,11), 1,538 (0,96), 1,551 (0,66), 1,799 (0,95), 1,812 (1,39), 1,822 (1,40), 1,833 (1,20), 1,844 (1,17), 1,909 (1,18), 2,090 (3,55), 2,097 (3,78), 2,106 (3,58), 2,118 (1,94), 2,519 (1,90), 2,561 (1,92), 2,574 (1,91), 2,589 (1,51), 2,620 (1,53), 2,633 (2,43), 2,643 (1,77), 2,662 (0,94), 2,672 (1,24), 2,685 (0,72), 3,390 (0,80), 3,484 (0,41), 3,492 (0,65), 3,502 (0,60), 3,593 (0,97), 3,671 (0,58), 3,681 (0,64), 3,700 (0,63), 3,709 (0,46), 3,733 (0,41), 3,831 (0,41), 3,840 (0,70), 3,860 (0,72), 4,020 (0,56), 4,189 (0,69), 4,210 (0,69), 4,323 (0,51), 4,329 (0,91), 4,472 (2,61), 4,484 (4,91), 4,496 (2,54), 4,767 (0,52), 4,852 (16,00), 6,348 (0,77), 7,239 (1,31), 7,245 (1,45), 7,251 (1,51), 7,256 (1,74), 7,260 (2,09), 7,266 (2,12), 7,272 (1,95), 7,278 (1,93), 7,368 (3,87), 7,377 (0,46), 7,391 (4,96), 7,413 (2,96), 7,431 (2,61), 7,436 (2,49), 7,448 (2,69), 7,454 (2,57), 8,133 (0,53).

Chất trung gian 140

(5RS)-2-[(2-Metoxypyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit clohydric (triệt quang)



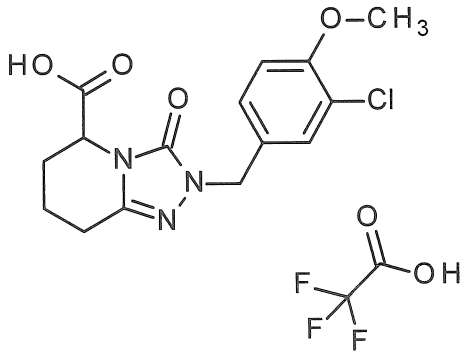
Tert-butyl (5RS)-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (144 mg, 400 µmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,0 ml, 47 mmol), và axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (1000 µl, 4,0 M, 4,0 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 65 giờ và ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và thu được 165 mg (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm] = 1,46 – 1,60 (m , 2H), 1,79 – 1,89 (m , 2H), 2,05 – 2,15 (m , 2H), 3,83 (s, 3H) 4,49 (d, 1H), 4,85 (d, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

1,53 (s, 2H), 1,83 (s, 2H), 2,11 (br s, 5H), 2,63–2,71 (m , 5H), 3,83 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,66 – 4,70 (m , 1H), 4,85 (d, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,10 (d, 1H).

Chất trung gian 141

(5RS)-2-(3-Clo-4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)



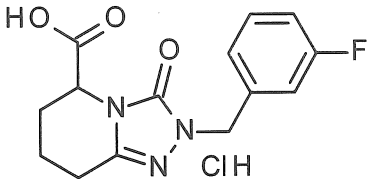
Tert-butyl (5RS)-2-(3-clo-4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (365 mg, 925 µmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml), và axit trifloaxetic (710 µl, 9,3 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 454 mg (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,66 phút; MS (ESIpos): m /z = 338 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,90), 0,008 (0,79), 1,111 (1,03), 1,157 (0,90), 1,175 (1,82), 1,193 (0,92), 1,228 (0,41), 1,391 (1,94), 1,474 (0,43), 1,488 (0,67), 1,508 (0,88), 1,522 (0,94), 1,535 (2,44), 1,550 (0,56), 1,790 (0,81), 1,802 (1,21), 1,813 (1,21), 1,824 (1,06), 1,835 (1,01), 1,848 (0,68), 1,988 (3,28), 2,067 (1,72), 2,080 (3,10), 2,087 (3,19), 2,096 (2,97), 2,108 (1,57), 2,520 (1,36), 2,563 (1,66), 2,577 (1,26), 2,609 (1,33), 2,620 (2,11), 2,631 (1,48), 2,650 (0,75), 2,661 (1,03), 2,673 (0,66), 2,690 (0,53), 2,731 (2,17), 2,890 (2,79), 4,021 (0,77), 4,039 (0,76), 4,458 (2,30), 4,470 (4,46), 4,482 (2,24), 4,771 (16,00), 5,753 (1,45), 7,094 (4,56), 7,115 (6,97), 7,185 (3,46), 7,190 (3,61), 7,206 (2,20), 7,211 (2,39), 7,298 (5,41), 7,303 (4,82).

Chất trung gian 142

(5RS)-2-(3-Flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit hydroclorua (triệt quang)

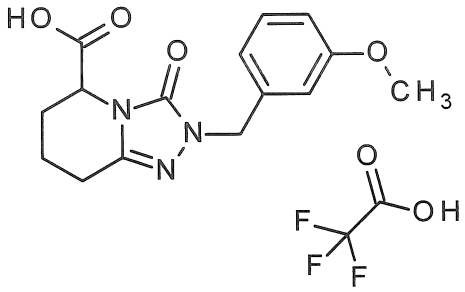


Tert-butyl (5RS)-2-(3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (150 mg, 432 µmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,3 ml, 51 mmol), và axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,1 ml, 4,0 M, 4,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 65 giờ. Axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,1 ml, 4,0 M, 4,3 mmol) được thêm vào tiếp, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và thu được 165 mg (độ tinh khiết 89%, > 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 292 [M +H]$^+$

Chất trung gian 143

(5RS)-2-(3-Metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)



Tert-butyl (5RS)-2-(3-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (340 mg, 947 µmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml), và axit trifloaxetic (730 µl, 9,5 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 435 mg (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

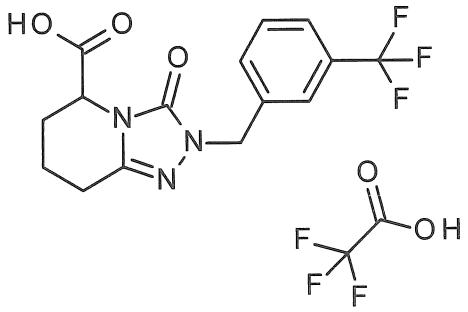
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 304 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,85), 0,008 (1,73), 1,111 (1,34), 1,399 (3,15), 1,482 (0,86), 1,515 (1,77), 1,534 (5,41), 1,544 (1,65), 1,557 (1,10), 1,576 (0,53), 1,797 (1,69), 1,810 (2,41), 1,820 (2,43), 1,831 (2,06), 1,843 (1,97), 1,855 (1,32), 1,988 (0,50), 2,047 (0,43), 2,075 (3,45), 2,088 (6,07), 2,095 (6,31), 2,105 (5,87), 2,117 (3,12), 2,328 (0,42), 2,524 (1,98), 2,569 (3,23), 2,583 (2,50), 2,613 (2,67), 2,626 (4,07), 2,636 (2,95), 2,655 (1,45), 2,666 (2,17), 2,678 (1,24), 3,696 (0,64), 3,705 (0,58), 3,750 (0,42),

3,765 (1,85), 4,466 (4,47), 4,477 (8,57), 4,490 (4,32), 4,759 (1,51), 4,799 (16,00), 4,805 (15,56), 4,845 (1,43), 5,398 (0,68), 5,753 (4,67), 6,789 (14,05), 6,809 (6,64), 6,824 (4,19), 6,830 (3,47), 6,845 (4,90), 6,851 (4,14), 7,220 (6,34), 7,240 (8,92), 7,259 (4,69).

Chất trung gian 144

(5RS)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)



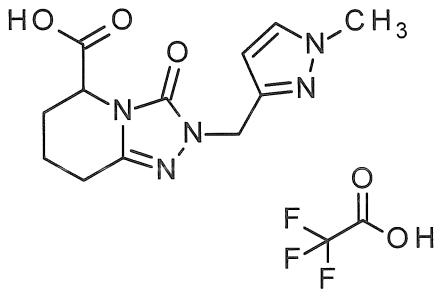
Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (388 mg, 975 µmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml), và axit trifloaxetic (750 µl, 9,8 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, axit trifloaxetic (750 µl, 9,8 mmol) được thêm vào tiếp. Sau khi khuấy ở 40°C trong 2 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 534 mg (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,110 (0,81), 1,385 (1,82), 1,535 (3,66), 1,815 (1,57), 2,100 (4,20), 2,328 (0,90), 2,562 (2,17), 2,575 (2,21), 2,590 (1,50), 2,634 (2,53), 2,674 (1,98), 4,482 (2,72), 4,493 (5,55), 4,506 (2,60), 4,958 (16,00), 7,525 (2,56), 7,544 (4,75), 7,569 (2,81), 7,588 (5,17), 7,615 (6,53), 7,649 (4,29), 7,668 (2,58).

Chất trung gian 145

(5RS)-2-[(1-Metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)

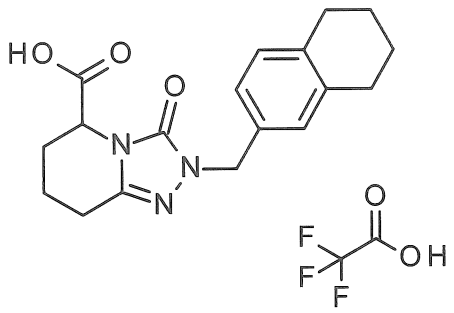


Tert-butyl (5RS)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (150 mg, 450 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,0 ml), và axit trifloaxetic (350 µl, 4,5 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó axit trifloaxetic (350 µl, 4,5 mmol) được thêm vào tiếp. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 170 mg (97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 278 [M +H]$^+$

Chất trung gian 146

(5RS)-3-Oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylmetyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)

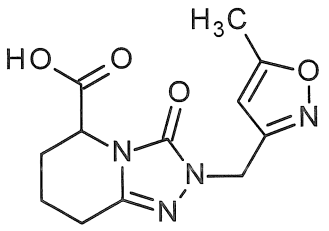


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylmetyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (280 mg, 730 µmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml), và axit trifloaxetic (2,0 ml, 26 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 320 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

Chất trung gian 147

Axit (5RS)-2-[(5-Metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



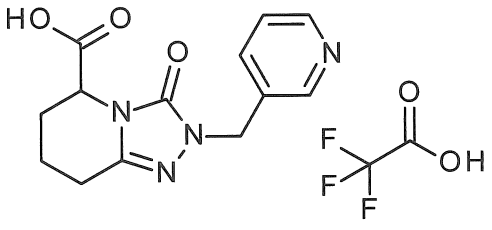
Metyl (5RS)-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (412 mg, 1,41 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (14 ml), và lithi hydroxit (169 mg, 7,05 mmol) được hòa tan trong nước (4,0 ml) được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 136 mg (độ tinh khiết 83%, 29% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 279 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,157 (1,10), 1,174 (2,26), 1,181 (0,48), 1,192 (1,13), 1,356 (2,56), 1,405 (0,76), 1,499 (0,43), 1,513 (0,60), 1,526 (0,61), 1,541 (0,53), 1,797 (0,52), 1,809 (0,79), 1,820 (0,78), 1,831 (0,66), 1,842 (0,64), 1,908 (2,86), 1,988 (4,00), 2,083 (1,98), 2,089 (2,11), 2,099 (2,04), 2,111 (1,09), 2,201 (1,26), 2,369 (16,00), 2,561 (1,03), 2,573 (1,03), 2,587 (0,81), 2,617 (0,84), 2,629 (1,39), 2,639 (0,93), 2,659 (0,50), 2,670 (0,78), 4,020 (0,97), 4,038 (0,95), 4,426 (0,98), 4,441 (1,01), 4,450 (1,39), 4,462 (2,65), 4,474 (1,38), 4,807 (0,40), 4,847 (6,28), 4,852 (6,39), 4,892 (0,41), 6,069 (3,43), 6,180 (0,58).

Chất trung gian 148

(5RS)-3-Oxo-2-(pyridin-3-ylmetyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)

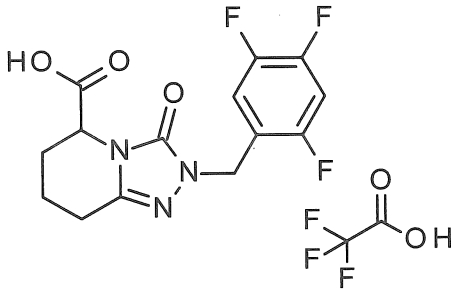


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-(pyridin-3-ylmetyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (366 mg, 1,11 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,7 ml, 22 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 442 mg (độ tinh khiết 83%, 29% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 9): R_t = 3,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 275 [M +H]$^+$

Chất trung gian 149

(5RS)-3-Oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)

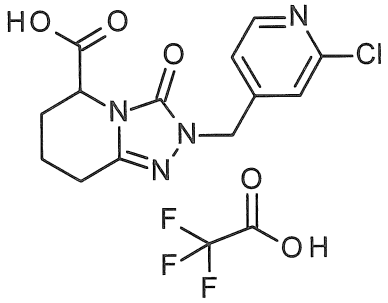


Tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (390 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong diclometan (8 ml), và axit trifloaxetic (3,3 ml, 43 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 445 mg (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,17 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

Chất trung gian 150

(5RS)-2-[(2-Clopyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)

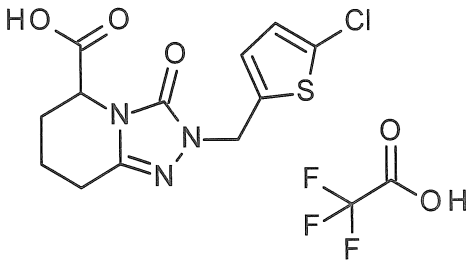


Tert-butyl (5RS)-2-[(2-clopyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (490 mg, 1,34 mmol) được hòa tan trong diclometan (12 ml, 190 mmol), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 25 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 581 mg (độ tinh khiết 94%, 96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

Chất trung gian 151

(5RS)-2-[(5-Clo-2-thienyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit:axit trifloaxetic (triệt quang)



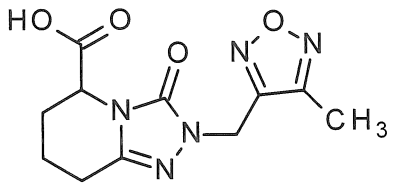
Tert-butyl (5RS)-2-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (414 mg, 1,12 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml, 160 mmol), và axit trifloaxetic (1,7 ml, 22 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 516 mg (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 314 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,110 (1,14), 1,384 (7,34), 1,535 (2,17), 1,568 (1,23), 1,802 (2,23), 1,814 (2,29), 1,824 (1,91), 2,058 (3,54), 2,071 (5,97), 2,081 (5,66), 2,328 (1,63), 2,366 (0,97), 2,565 (2,91), 2,578 (2,97), 2,592 (2,34), 2,623 (2,46), 2,635 (3,91), 2,646 (2,66), 2,675 (2,77), 2,710 (1,09), 4,438 (5,80), 4,451 (9,29), 4,463 (5,60), 4,555 (2,31), 4,906 (1,54), 4,945 (15,09), 4,951 (16,00), 4,986 (2,40), 5,560 (1,09), 6,916 (7,37), 6,926 (10,03), 6,973 (13,74), 6,983 (9,74), 7,020 (0,63), 7,079 (0,63).

Chất trung gian 152

Axit (5RS)-2-[(4-Metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



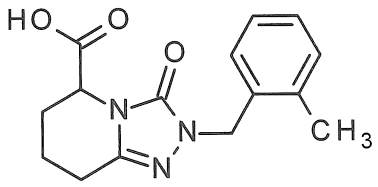
Metyl (5RS)-2-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (281 mg, 958 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (115 mg, 4,79 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và

dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 91,0 mg (độ tinh khiết 88%, 30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 280 [M +H]$^+$

Chất trung gian 153

Axit (5RS)-2-(2-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)

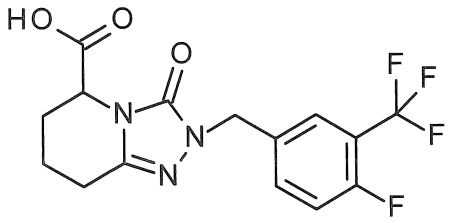


Metyl (5RS)-2-(2-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (196 mg, 650 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (77,9 mg, 3,25 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 150 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

Chất trung gian 154

Axit (5RS)-2-[4-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



Metyl (5RS)-2-[4-flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (569 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (8,0 ml), và lithi hydroxit (183 mg, 7,62 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và

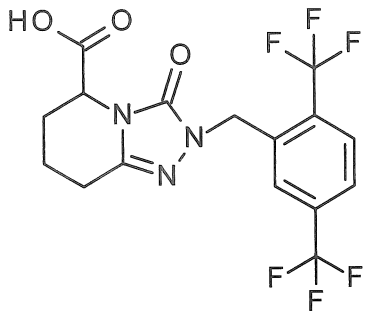
dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 251 mg (độ tinh khiết 94%, 43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,89), 0,008 (2,76), 1,157 (2,61), 1,170 (1,52), 1,175 (5,50), 1,193 (2,73), 1,559 (1,10), 1,748 (1,40), 1,905 (1,45), 1,948 (1,17), 1,988 (10,96), 2,129 (1,67), 2,159 (1,21), 2,328 (0,45), 2,458 (0,96), 2,473 (1,31), 2,595 (2,13), 2,634 (1,08), 2,670 (0,46), 3,314 (0,58), 4,003 (0,74), 4,021 (2,44), 4,039 (2,45), 4,056 (0,80), 4,319 (2,46), 4,328 (2,44), 4,549 (0,88), 4,918 (16,00), 7,458 (2,32), 7,480 (3,39), 7,506 (3,05), 7,587 (1,95), 7,600 (2,29), 7,678 (3,14), 7,696 (3,13).

Chất trung gian 155

Axit (5RS)-2-[2,5-Bis(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



Metyl (5RS)-2-[2,5-bis(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (634 mg, 1,50 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (8,0 ml), và lithi hydroxit (179 mg, 7,48 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 242 mg (độ tinh khiết 91%, 36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

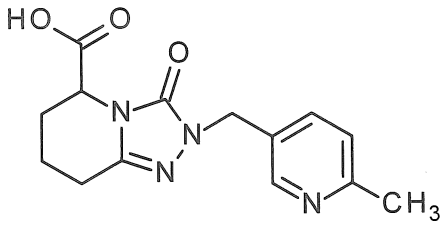
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 410 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,54), -0,008 (4,55), 0,008 (3,70), 0,146 (0,50), 1,170 (2,38), 1,234 (0,54), 1,573 (1,56), 1,755 (1,93), 1,949 (1,55), 1,988 (2,59), 2,153 (2,28), 2,188 (1,65), 2,328 (1,13), 2,367 (0,71), 2,611 (2,68), 2,666 (1,51), 2,710 (0,66), 3,313 (2,26), 3,405 (1,49), 4,038 (0,40), 4,324 (2,78), 4,746 (1,49), 4,911 (2,40),

5,082 (16,00), 7,649 (8,11), 7,912 (3,70), 7,932 (6,12), 8,013 (7,38), 8,033 (4,99), 8,065 (1,22), 8,098 (0,71).

Chất trung gian 156

Axit (5RS)-2-[(6-Metylpyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



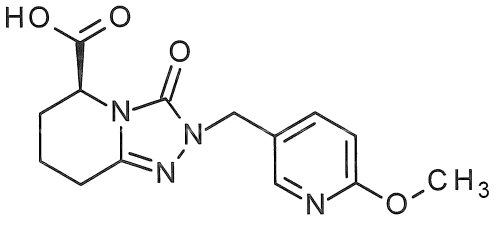
Metyl (5RS)-2-[(6-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (231 mg, 764 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (91,5 mg, 3,82 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Pha nước được cô đặc và được tạo huyền phù với tetrahydrofuran/etanol (1/1). Các chất rắn được loại bỏ và dịch lọc được cô đặc để tạo thành sản phẩm. Thu được 262 mg (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 288 [M]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,62), -0,008 (5,32), 0,008 (4,64), 0,146 (0,68), 1,038 (7,69), 1,055 (16,00), 1,072 (8,00), 1,356 (2,60), 1,743 (0,97), 1,760 (2,83), 1,776 (0,99), 2,090 (0,88), 2,328 (0,88), 2,366 (0,48), 2,561 (2,65), 2,620 (0,56), 2,670 (0,90), 2,710 (0,48), 3,413 (3,17), 3,431 (8,60), 3,448 (8,67), 3,466 (3,40), 3,585 (1,73), 3,601 (3,05), 3,618 (1,62), 4,465 (0,59), 4,475 (1,11), 4,936 (1,69), 8,492 (0,70).

Chất trung gian 157

Axit (5RS)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)

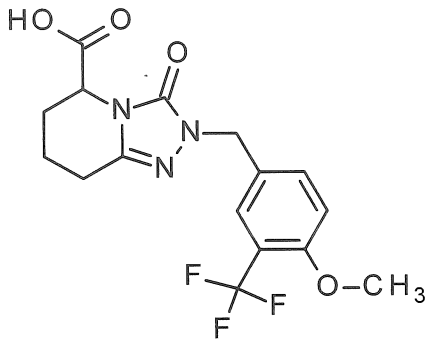


Metyl (5RS)-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (202 mg, 636 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (76,1 mg, 3,18 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 45 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 305 [M]$^+$

Chất trung gian 158

Axit (5RS)-2-[4-Metoxy-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



Metyl (5RS)-2-[4-metoxy-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (305 mg, 791 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (8,0 ml), và lithi hydroxit (94,8 mg, 3,96 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 151 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

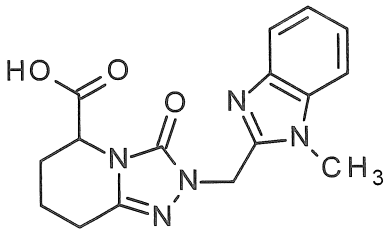
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m /z = 372 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,34), 0,008 (1,63), 1,157 (2,20), 1,175 (4,44), 1,192 (2,26), 1,529 (0,44), 1,785 (0,53), 1,797 (0,50), 1,807 (0,43), 1,819 (0,43), 1,988 (8,02), 2,045 (0,43), 2,079 (1,23), 2,088 (1,19), 2,562 (0,66), 2,598 (0,58), 2,610 (0,95), 2,620 (0,64), 2,650 (0,43), 3,869 (16,00), 4,002 (0,65), 4,020 (1,93), 4,038 (1,92),

4,056 (0,63), 4,419 (0,71), 4,429 (0,98), 4,835 (7,06), 7,223 (1,56), 7,244 (1,81), 7,498 (1,32), 7,520 (4,16).

Chất trung gian 159

Axit (5RS)-2-[(1-Metyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)

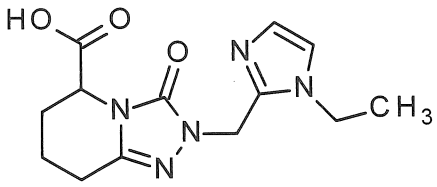


Metyl (5RS)-2-[(1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (137 mg, 401 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (48,1 mg, 2,01 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 120 mg (91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

Chất trung gian 160

Axit (5RS)-2-[(1-Etyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



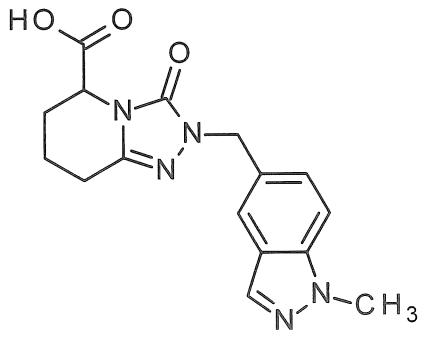
Metyl (5RS)-2-[(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (54,0 mg, 177 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và lithi hydroxit (21,2 mg, 884 µmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha

hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 80,0 mg (độ tinh khiết 60%, 93% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 9): R_t = 3,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 292 [M +H]$^+$

Chất trung gian 161

Axit (5RS)-2-[(1-Metyl-1H-indazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



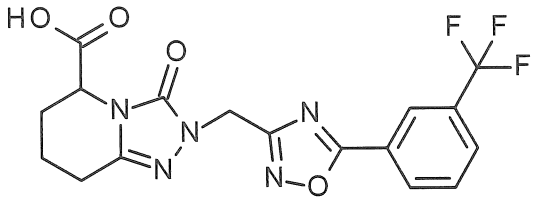
Metyl (5RS)-2-[(1-metyl-1H-indazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (87,0 mg, độ tinh khiết 98%, 250 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,5 ml), và lithi hydroxit (29,9 mg, 1,25 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm ở nhiệt độ phòng và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 67,0 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,87 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,92), 0,008 (0,91), 1,157 (1,12), 1,175 (2,28), 1,192 (1,13), 1,796 (0,45), 1,807 (0,50), 1,908 (0,74), 1,988 (4,27), 2,082 (1,22), 2,327 (0,41), 2,523 (2,15), 2,565 (0,61), 2,596 (0,54), 2,608 (0,89), 2,619 (0,60), 2,648 (0,42), 2,669 (0,50), 4,002 (0,41), 4,021 (16,00), 4,038 (1,11), 4,457 (0,87), 4,468 (1,72), 4,481 (0,89), 4,916 (3,28), 4,921 (3,27), 7,294 (1,26), 7,298 (1,26), 7,316 (1,45), 7,320 (1,49), 7,580 (1,84), 7,608 (2,57), 8,004 (3,39), 13,222 (0,63).

Chất trung gian 162

Axit (5RS)-3-Oxo-2-({5-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



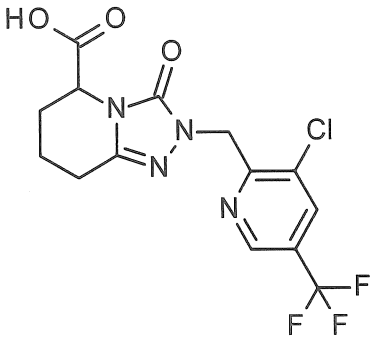
Metyl (5RS)-3-oxo-2-({5-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (640 mg, 1,51 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (15 ml), và lithi hydroxit (181 mg, 7,56 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm ở nhiệt độ phòng và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 588 mg (độ tinh khiết 88%, 84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 410 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,41), 0,008 (1,36), 1,094 (1,28), 1,157 (4,33), 1,175 (8,82), 1,193 (4,46), 1,519 (0,93), 1,533 (1,05), 1,546 (1,17), 1,556 (1,03), 1,570 (0,87), 1,582 (0,66), 1,803 (0,93), 1,814 (1,46), 1,825 (1,48), 1,836 (1,29), 1,847 (1,23), 1,861 (0,85), 1,909 (2,18), 1,989 (16,00), 2,084 (2,29), 2,096 (4,23), 2,107 (4,15), 2,120 (2,23), 2,520 (2,12), 2,562 (2,37), 2,577 (1,87), 2,589 (1,95), 2,604 (1,50), 2,631 (1,58), 2,642 (2,66), 2,654 (1,73), 2,673 (1,07), 2,684 (1,24), 2,697 (0,66), 3,396 (0,92), 4,003 (1,25), 4,021 (3,77), 4,039 (3,73), 4,056 (1,23), 4,485 (2,76), 4,498 (5,49), 4,509 (2,71), 4,654 (0,81), 4,936 (1,26), 5,001 (1,44), 5,059 (3,19), 5,099 (10,70), 5,126 (10,72), 5,166 (3,27), 7,875 (2,15), 7,894 (4,91), 7,914 (3,01), 8,100 (3,54), 8,120 (3,11), 8,327 (5,27), 8,391 (3,58), 8,411 (3,46), 13,270 (1,29).

Chất trung gian 163

Axit (5RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



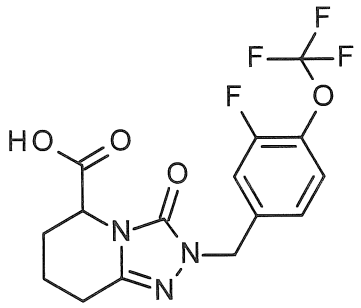
Metyl (5RS)-2-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (293 mg, 750 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (6,0 ml), và lithi hydroxit (89,8 mg, 3,75 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 243 mg (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,175 (0,73), 1,988 (1,31), 2,079 (0,50), 2,091 (0,90), 2,101 (0,88), 2,107 (0,79), 2,558 (0,47), 2,610 (0,60), 2,621 (0,40), 4,466 (0,65), 4,479 (1,30), 4,491 (0,64), 5,151 (2,36), 5,155 (2,31), 5,753 (16,00), 8,487 (1,31), 8,491 (1,32), 8,903 (1,28), 8,905 (1,29).

Chất trung gian 164

Axit (5RS)-2-[3-Flo-4-(triflometoxy)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



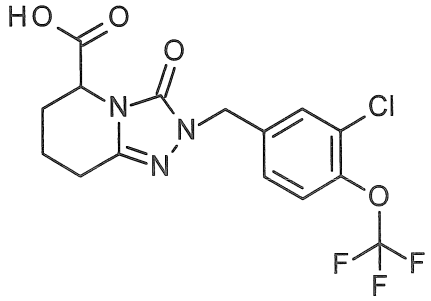
Metyl (5RS)-2-[3-flo-4-(triflometoxy)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (263 mg, 676 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (80,9 mg, 3,38 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản

ứng được cô đặc trong áp suất giảm ở nhiệt độ phòng và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 180 mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

Chất trung gian 165

Thu được (5RS)-2-[3-Clo-4-(triflometoxy)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



Metyl (5RS)-2-[3-clo-4-(triflometoxy)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (293 mg, độ tinh khiết 99%, 715 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (7,2 ml), và lithi hydroxit (85,6 mg, 3,57 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 85,0 mg (29% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

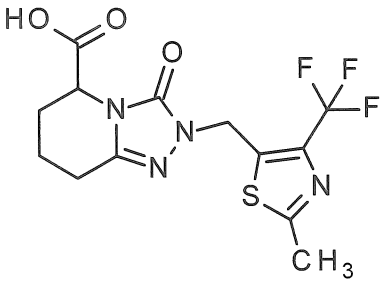
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,78), -0,008 (7,90), 0,008 (6,70), 0,146 (0,88), 1,038 (0,50), 1,055 (1,00), 1,073 (0,50), 1,157 (1,52), 1,164 (0,90), 1,175 (3,06), 1,182 (1,88), 1,193 (1,64), 1,200 (0,90), 1,235 (0,48), 1,513 (0,96), 1,526 (0,98), 1,819 (1,28), 1,829 (1,24), 1,839 (1,04), 1,851 (1,04), 1,908 (12,72), 1,988 (5,68), 2,102 (3,40), 2,112 (3,14), 2,124 (1,72), 2,328 (0,90), 2,366 (0,68), 2,518 (3,92), 2,523 (3,12), 2,569 (1,76), 2,582 (1,78), 2,596 (1,36), 2,628 (1,36), 2,639 (2,16), 2,650 (1,68), 2,670 (1,68), 2,679 (1,30), 2,692 (0,64), 2,710 (0,66), 3,431 (3,30), 3,449 (3,50), 4,003 (0,46), 4,021 (1,34), 4,038 (1,36), 4,056 (0,50), 4,157 (0,42), 4,164 (0,42), 4,481 (2,44), 4,493 (4,72),

4,505 (2,42), 4,908 (16,00), 7,326 (3,02), 7,332 (2,84), 7,348 (3,62), 7,353 (3,38), 7,531 (5,82), 7,536 (5,94), 7,545 (3,42), 7,549 (3,28), 7,566 (2,76), 7,570 (2,58).

Chất trung gian 166

Axit (5RS)-2-{[2-Metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



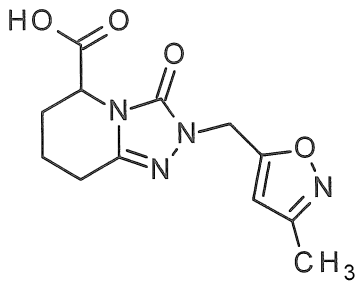
Metyl (5RS)-2-{[2-metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (380 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và lithi hydroxit (121 mg, 5,05 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 156 mg (41% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 363 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,08), 0,008 (0,89), 1,157 (2,79), 1,175 (5,61), 1,193 (2,81), 1,356 (0,90), 1,797 (0,50), 1,810 (0,50), 1,820 (0,40), 1,832 (0,41), 1,908 (0,41), 1,988 (10,16), 2,050 (0,44), 2,064 (0,79), 2,075 (1,54), 2,086 (1,45), 2,097 (0,74), 2,343 (0,59), 2,519 (1,18), 2,563 (0,72), 2,576 (0,73), 2,590 (0,59), 2,627 (0,71), 2,643 (16,00), 2,670 (0,82), 2,679 (0,57), 4,003 (0,80), 4,021 (2,41), 4,038 (2,39), 4,056 (0,77), 4,431 (0,85), 4,441 (1,46), 4,455 (0,85), 5,162 (3,10).

Chất trung gian 167

Axit (5RS)-2-[(3-Metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



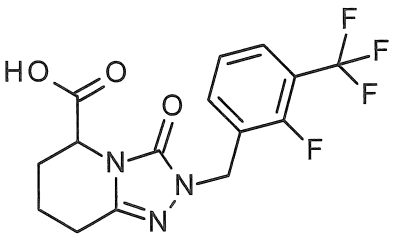
Metyl (5RS)-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (259 mg, độ tinh khiết 86%, 762 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (7,7 ml), và lithi hydroxit (91,2 mg, 3,81 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 101 mg (độ tinh khiết 90%, 43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 279 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,37), 0,008 (1,35), 1,157 (0,64), 1,175 (1,32), 1,192 (0,66), 1,812 (0,53), 1,823 (0,54), 1,834 (0,46), 1,845 (0,44), 1,908 (0,48), 1,988 (2,37), 2,071 (0,84), 2,084 (1,48), 2,093 (1,42), 2,100 (1,31), 2,113 (0,67), 2,201 (16,00), 2,226 (0,83), 2,524 (0,85), 2,567 (0,76), 2,580 (0,76), 2,594 (0,61), 2,621 (0,61), 2,633 (0,96), 2,644 (0,67), 2,664 (0,43), 2,674 (0,56), 4,020 (0,57), 4,038 (0,55), 4,455 (1,00), 4,467 (1,96), 4,479 (1,00), 4,495 (0,61), 4,509 (0,60), 4,636 (0,43), 4,973 (4,04), 4,978 (4,07), 6,210 (0,49), 6,234 (3,48).

Chất trung gian 168

Axit (5RS)-2-[2-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



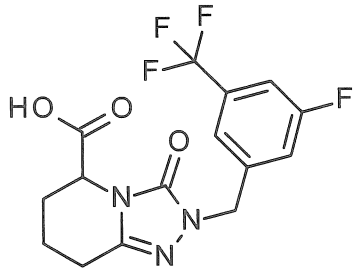
Metyl (5RS)-2-[2-flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (184 mg, 493 µmol)

đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (59,0 mg, 2,46 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 166 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

Chất trung gian 169

Axit (5RS)-2-[3-Flo-5-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)

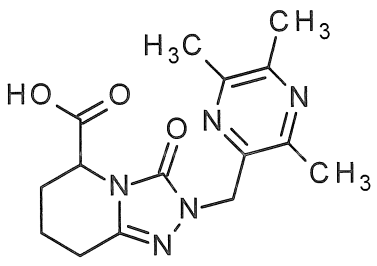


Metyl (5RS)-2-[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (154 mg, 413 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (49,4 mg, 2,06 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 124 mg (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

Chất trung gian 170

Thu được (5RS)-3-Oxo-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)

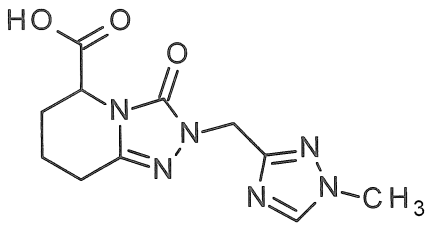


Metyl (5RS)-3-oxo-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (179 mg, 540 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (64,7 mg, 2,70 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 80,0 mg (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,65 phút; MS (ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

Chất trung gian 171

Axit (5RS)-2-[(1-Metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



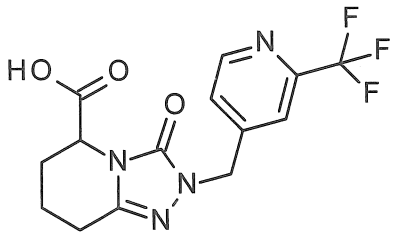
Metyl (5RS)-2-[(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (176 mg, độ tinh khiết 74%, 446 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,5 ml), và lithi hydroxit (53,4 mg, 2,23 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Pha nước được cô đặc và thu được 268 mg (độ tinh khiết 76%, > 100%) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 9): R_t = 3,37 phút; MS (ESIpos): m /z = 279 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,54), -0,008 (3,90), 0,146 (0,46), 1,592 (0,57), 1,705 (0,76), 1,857 (0,54), 2,119 (0,81), 2,166 (3,04), 2,329 (0,89), 2,368 (0,50), 2,452 (1,14), 2,670 (0,80), 2,712 (0,42), 3,041 (1,56), 3,407 (1,18), 3,815 (16,00), 3,839 (0,43), 3,851 (0,70), 3,924 (2,27), 4,152 (0,95), 4,672 (1,53), 4,688 (0,46), 4,710 (2,53), 4,758 (1,03), 4,815 (2,91), 4,854 (1,76), 8,345 (0,57), 8,360 (3,83), 8,675 (0,64), 11,177 (0,50).

Chất trung gian 172

Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (279 mg, 783 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (93,8 mg, 3,92 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 180 mg (67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

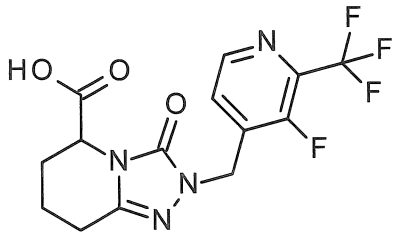
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,95 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Thu được (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

Chất trung gian 173

Axit (5RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (181 mg, 484 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (57,9 mg, 2,42 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước

axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 150 mg (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

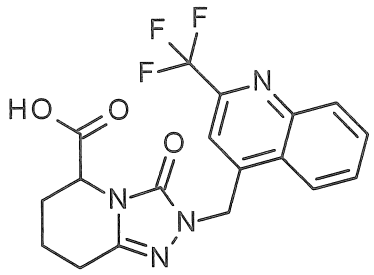
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

Chất trung gian 174

Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (111 mg, 273 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (32,7 mg, 1,37 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 94,0 mg (88% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

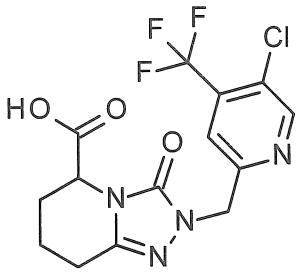
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

Chất trung gian 175

Axit (5RS)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-2-{[5-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (269 mg, 688 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (82,4 mg, 3,44 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 100 mg (39% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

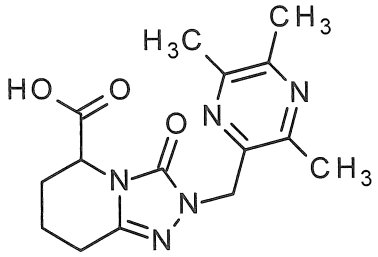
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Axit (5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

Chất trung gian 176

Axit (5RS)-3-Oxo-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



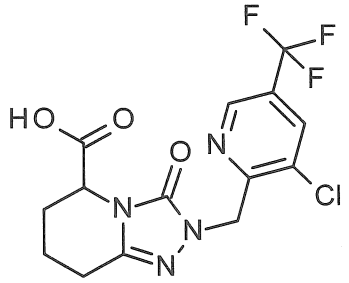
Metyl (5RS)-3-oxo-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (261 mg, 788 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (94,3 mg, 3,94 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với

etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 124 mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

Chất trung gian 177

Axit (5RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)

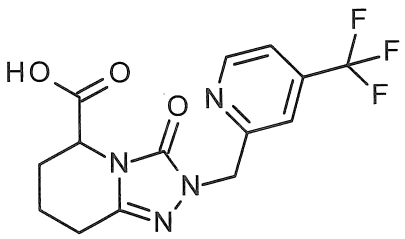


Metyl (5RS)-2-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (216 mg, 553 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và lithi hydroxit (66,2 mg, 2,76 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 181 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,21 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

Chất trung gian 178

Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (275 mg, 770 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và lithi hydroxit (92,2 mg, 3,85 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, hỗn

hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 247 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

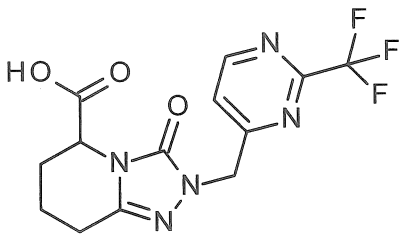
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Thu được (5S)-3-Oxo-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

Chất trung gian 179

Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (49,5 mg, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và lithi hydroxit (16,6 mg, 693 µmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 45,0 mg (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

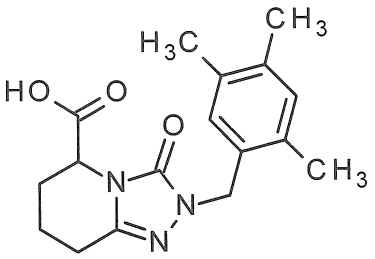
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

Chất trung gian 180

Axit (5RS)-3-Oxo-2-(2,4,5-trimetylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-3-oxo-2-(2,4,5-trimetylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (198 mg, 601 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và lithi hydroxit (72,0 mg, 3,01 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 189 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

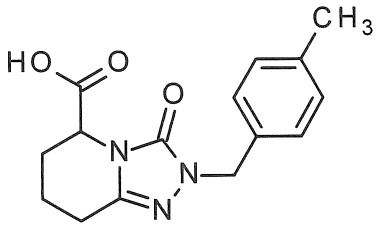
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Axit (5S)-3-Oxo-2-(2,4,5-trimetylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

Chất trung gian 181

Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (1,05 g, 3,48 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (29 ml), và lithi hydroxit (417 mg, 17,4 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm

khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 733 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

Phân tích thay thế:

Tert-butyl (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (2,65 g, 7,72 mmol) được hòa tan trong diclometan (45 ml), và axit trifloaxetic (45 ml, 580 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào trong diclometan và được trộn với nước. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 2,16 g (97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

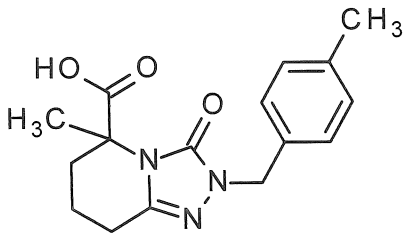
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,356 (0,56), 2,065 (0,43), 2,072 (0,54), 2,076 (0,79), 2,082 (0,79), 2,089 (0,76), 2,100 (0,41), 2,271 (8,20), 2,526 (0,56), 2,612 (0,50), 3,321 (0,68), 4,449 (0,65), 4,458 (1,21), 4,468 (0,62), 4,770 (2,95), 7,128 (16,00).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

Thu được (5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

Chất trung gian 182

Axit (5RS)-5-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



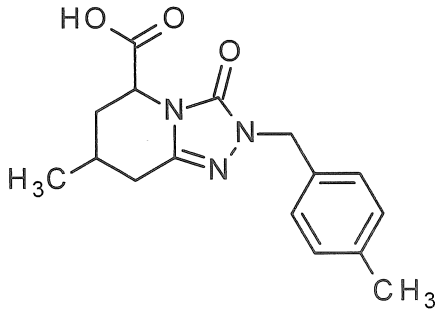
Metyl (5RS)-5-metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (32,0 mg, 101 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và lithi hydroxit (12,1 mg, 507 µmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm ở nhiệt độ phòng và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết

hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 30,0 mg (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

Chất trung gian 183

Axit (5RS,7RS)-7-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



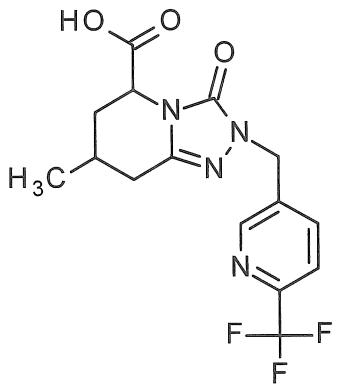
Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (150 mg, 592 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (289 mg, 888 µmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (115 mg, 622 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong diclometan (5 ml), và axit trifloaxetic (2,5 ml) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 120 mg (67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,53), 0,008 (0,47), 1,004 (3,87), 1,021 (4,00), 1,438 (0,57), 1,471 (0,61), 1,785 (0,92), 1,861 (0,40), 2,133 (0,60), 2,162 (0,50), 2,174 (0,69), 2,202 (0,57), 2,244 (0,44), 2,270 (10,91), 2,602 (0,51), 2,609 (0,51), 2,642 (0,45), 2,649 (0,43), 4,233 (0,46), 4,249 (0,53), 4,258 (0,53), 4,275 (0,45), 4,746 (5,02), 4,780 (0,47), 4,795 (0,45), 7,132 (16,00).

Chất trung gian 184

Axit (5RS,7RS)-7-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



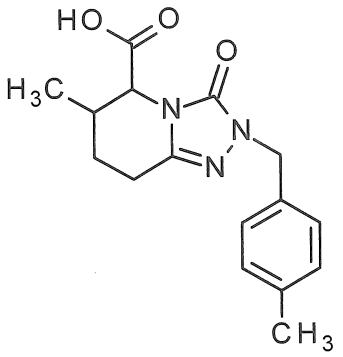
Tert-butyl (5S,7S)-7-metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (383 mg, 929 µmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml), và axit trifloaxetic (5,0 ml, 65 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong diclometan và được rửa bằng water. Pha nước được chiết bằng diclometan, được bão hòa bằng natri clorua và được chiết once more with diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 325 mg (92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (4,92), 0,008 (2,52), 1,015 (15,45), 1,032 (15,37), 1,237 (0,63), 1,324 (0,45), 1,407 (3,53), 1,444 (1,27), 1,471 (2,46), 1,499 (1,90), 1,504 (2,44), 1,532 (1,40), 1,920 (1,12), 1,927 (1,22), 1,936 (1,30), 1,946 (1,16), 1,954 (1,10), 2,181 (2,72), 2,209 (2,30), 2,221 (3,18), 2,250 (3,93), 2,265 (1,63), 2,282 (1,40), 2,298 (1,26), 2,328 (0,46), 2,519 (2,23), 2,524 (2,06), 2,637 (2,03), 2,643 (2,06), 2,673 (1,93), 2,683 (1,64), 3,566 (1,59), 3,686 (0,42), 4,306 (2,98), 4,322 (3,48), 4,332 (3,20), 4,348 (2,66), 4,835 (1,62), 5,016 (16,00), 5,040 (0,46), 5,754 (1,60), 7,899 (2,66), 7,918 (9,08), 7,919 (8,98), 7,931 (5,18), 7,936 (4,87), 7,952 (1,45), 7,956 (1,45), 8,670 (5,04).

Chất trung gian 185

Axit (5RS,6RS)-6-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

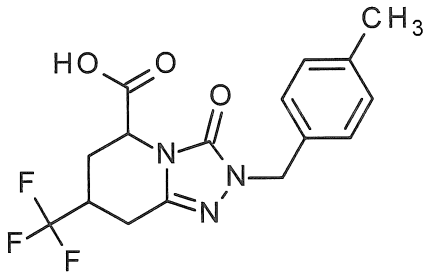


Etyl (5RS,6RS)-6-metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (108 mg, 328 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,5 ml), và lithi hydroxit (19,6 mg, 820 µmol) được hòa tan trong nước (750 µl) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước axit clohydric 1N. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 95,3 mg (độ tinh khiết 67%, 65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 8): R_t = 1,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

Chất trung gian 186

Axit (5RS,7RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



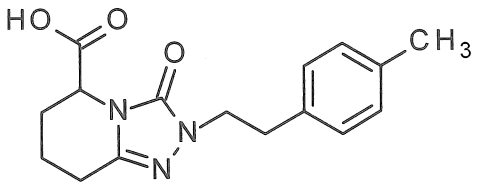
Etyl (5RS,7RS)2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (102 mg, 265 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và

lithi hydroxit (15,9 mg, 663 µmol) được hòa tan trong nước (500 µl) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa và diclometan/i-propanol 1/5. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết hai lần bằng diclometan/i-propanol 1/5. Pha nước được trộn với nước axit clohydric 1N và được chiết ba lần với diclometan/i-propanol 1/5. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 98 mg (độ tinh khiết 82%, 83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 356 [M +H]$^+$

Chất trung gian 187

Axit (5RS)-2-[2-(4-Metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



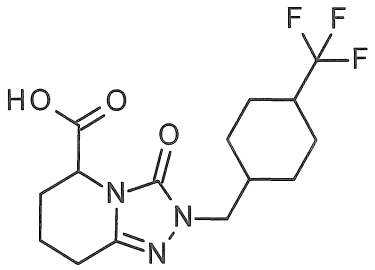
Metyl (5RS)-2-[2-(4-metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (90,0 mg, 285 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (34,2 mg, 1,43 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm ở nhiệt độ phòng và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Axit 82,0 mg (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,27 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,41), -0,008 (3,22), 0,008 (2,98), 0,146 (0,44), 1,908 (1,11), 1,988 (0,63), 2,071 (0,92), 2,256 (9,10), 2,327 (0,53), 2,523 (1,85), 2,580 (0,53), 2,643 (0,69), 2,674 (0,63), 2,862 (1,04), 2,881 (2,28), 2,900 (1,16), 3,765 (0,63), 3,783 (1,52), 3,803 (1,33), 3,823 (0,53), 4,389 (0,63), 4,400 (1,22), 4,413 (0,61), 7,084 (16,00), 13,178 (0,58).

Chất trung gian 188

Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



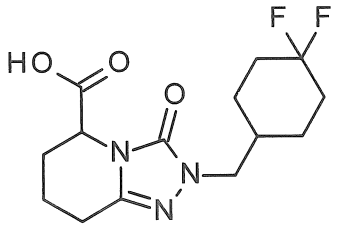
Thêm 2,0 ml (26 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5RS)-3-oxo-2-{[4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (465 mg, 1,15 mmol) trong 20 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 3 với dung dịch natri hydroxit 3N trong khi làm lạnh bằng bể đá và khuấy mạnh, được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần nữa với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Thu được 327 mg (82% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục (hỗn hợp cis/trans triệt quang), chất này được chuyển hóa tiếp như vậy.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,44), -0,008 (12,24), 0,008 (10,19), 0,146 (1,37), 1,007 (1,88), 1,038 (2,38), 1,061 (1,44), 1,149 (2,53), 1,189 (2,71), 1,220 (2,78), 1,253 (1,77), 1,284 (0,94), 1,395 (6,68), 1,405 (3,32), 1,412 (2,20), 1,479 (7,12), 1,498 (9,86), 1,508 (5,85), 1,521 (7,22), 1,531 (5,74), 1,546 (5,89), 1,561 (4,66), 1,571 (3,61), 1,586 (4,88), 1,595 (5,96), 1,605 (8,52), 1,617 (7,01), 1,624 (7,77), 1,643 (10,76), 1,676 (4,01), 1,804 (3,29), 1,816 (3,72), 1,828 (4,80), 1,859 (3,65), 1,900 (1,95), 2,079 (7,58), 2,088 (6,79), 2,100 (3,68), 2,332 (2,09), 2,366 (1,91), 2,569 (2,93), 2,583 (2,20), 2,619 (2,31), 2,630 (4,01), 2,642 (2,53), 2,670 (2,74), 2,710 (1,48), 3,289 (7,19), 3,427 (2,74), 3,443 (2,85), 3,457 (3,97), 3,462 (4,19), 3,474 (4,19), 3,501 (1,12), 3,519 (0,98), 3,563 (16,00), 3,581 (15,67), 3,609 (3,14), 3,622 (3,61), 3,628 (3,40), 3,642 (3,11), 3,678 (0,61), 4,412 (2,13), 4,424 (5,53), 4,435 (5,16), 4,447 (1,95), 13,170 (3,58).

Chất trung gian 189

Axit (5RS)-2-[(4,4-Difloxyclohexyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)



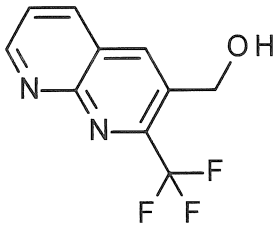
Thêm 90 µl (1,2 mmol) axit trifloaxetic vào dung dịch tert-butyl (5S)-2-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (41,2 mg, 111 µmol) trong 2,0 ml diclometan, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau đó, 120 µl (1,6 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào và hỗn hợp được khuấy thêm qua đêm (theo dõi sự chuyển hóa bằng HPLC). Để tinh chế, hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 3 với NaOH 3N trong khi làm lạnh bằng bể đá và khuấy mạnh, được pha loãng bằng diclometan/nước và được chiết. Pha nước được chiết hai lần nữa với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, và được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách này, thu được 30,5 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,08 phút; MS (ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,97), -0,008 (16,00), 0,008 (14,35), 0,146 (1,78), 1,227 (3,20), 1,396 (2,42), 1,515 (1,65), 1,694 (4,48), 1,806 (4,07), 1,975 (2,74), 2,085 (5,12), 2,327 (1,51), 2,366 (1,46), 2,558 (3,84), 2,571 (3,06), 2,634 (3,25), 2,675 (2,51), 2,709 (1,46), 3,286 (9,65), 3,523 (12,53), 3,541 (12,48), 4,417 (3,20), 4,428 (6,13), 4,441 (3,25), 5,754 (1,60), 13,179 (2,88).

Chất trung gian 190

[2-(Triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metanol



Etyl 2-(triflometyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylat (1,00 g, 3,70 mmol) được hòa tan trong THF (25 ml), và lithi nhôm hydrua (1,9 ml, 2,4 M, 4,4 mmol) được thêm vào ở -20°C. Sau khi khuấy ở -20°C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được trộn với dung dịch nước

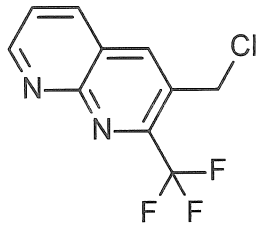
amoni clorua bão hòa và THF được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được trộn với etyl axetat và nước. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 230 mg (26% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 229 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,86), -0,008 (7,77), 0,008 (6,74), 0,146 (0,86), 2,328 (1,09), 2,367 (0,80), 2,524 (3,56), 2,671 (1,18), 2,711 (0,95), 4,852 (0,43), 4,876 (15,05), 4,890 (15,34), 4,923 (0,52), 5,824 (7,51), 5,838 (15,34), 5,852 (7,14), 7,791 (8,06), 7,801 (8,32), 7,811 (8,49), 7,822 (8,66), 8,679 (8,49), 8,684 (8,66), 8,700 (8,63), 8,704 (8,17), 8,868 (16,00), 9,204 (7,51), 9,209 (7,68), 9,214 (7,80), 9,219 (7,23).

Chất trung gian 191

3-(Clometyl)-2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin

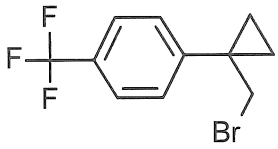


[2-(Triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metanol (46,0 mg, 202 µmol) được hòa tan trong diclometan (910 µl), và thionyl diclorua (29 µl, 400 µmol) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được 46,0 mg (93% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,81), 0,008 (1,26), 2,330 (0,40), 2,521 (1,58), 2,526 (1,33), 2,672 (0,57), 2,712 (0,43), 5,126 (16,00), 5,177 (0,78), 5,756 (1,49), 7,026 (0,49), 7,041 (0,66), 7,059 (0,57), 7,853 (3,44), 7,863 (3,55), 7,873 (3,64), 7,883 (3,67), 8,038 (0,42), 8,676 (3,22), 8,681 (3,30), 8,697 (3,06), 8,701 (3,04), 8,995 (9,01), 9,278 (3,59), 9,283 (3,64), 9,288 (3,68), 9,293 (3,40).

Chất trung gian 192

1-[1-(Bromometyl)xyclopropyl]-4-(triflometyl)benzen

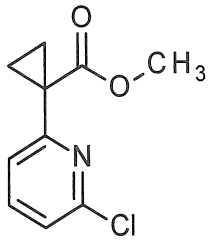


{1-[4-(Triflometyl)phenyl]xyclopropyl}metanol (350 mg, 1,62 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và N,N-diisopropyletylamin (560 µl, 3,2 mmol) và dibromo(triphenyl)phosphoran (854 mg, độ tinh khiết 96%, 1,94 mmol) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, và dibromo(triphenyl)phosphoran (854 mg, độ tinh khiết 96%, 1,94 mmol) được thêm vào tiếp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, diclometan/etyl axetat). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 110 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,129 (1,56), 1,136 (1,65), 1,144 (4,59), 1,148 (5,92), 1,157 (3,27), 1,169 (1,19), 1,191 (1,17), 1,202 (3,09), 1,212 (5,74), 1,223 (1,45), 1,231 (1,56), 1,360 (1,16), 1,397 (5,40), 3,915 (16,00), 4,783 (0,41), 7,540 (4,22), 7,561 (5,81), 7,664 (5,75), 7,685 (4,22).

Chất trung gian 193

Metyl 1-(6-clopyridin-2-yl)xyclopropanecarboxylat



Axit 1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropanecarboxylic (1,00 g, 5,06 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml), và axit sulphuric (54 µl, 1,0 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri hydrocarbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Thu được 947 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

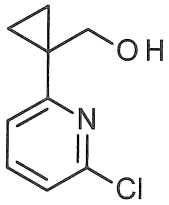
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 212 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,394 (4,13), 1,405 (10,89), 1,414 (14,44), 1,422 (6,17), 1,461 (0,81), 1,484 (0,89), 1,521 (6,34), 1,530 (14,64), 1,539 (10,67), 1,550

(4,00), 2,732 (1,03), 2,892 (1,17), 3,314 (16,00), 3,798 (0,65), 7,384 (6,75), 7,404 (7,47), 7,558 (7,35), 7,577 (8,61), 7,803 (5,32), 7,823 (9,19), 7,842 (4,27).

Chất trung gian 194

[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metanol



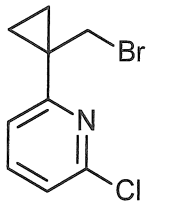
Metyl 1-(6-clopyridin-2-yl)xyclopropanecarboxylat (947 mg, 4,47 mmol) được hòa tan trong THF (15 ml), và lithi nhôm hydrua (2,2 ml, 2,4 M, 5,4 mmol) được thêm vào ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được trộn với etyl axetat và nước. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 603 mg (độ tinh khiết 92%, 68% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 184 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,918 (3,81), 0,928 (11,67), 0,933 (14,82), 0,980 (0,54), 1,021 (0,57), 1,058 (5,57), 1,066 (13,62), 1,072 (13,58), 1,082 (4,20), 1,358 (0,67), 1,663 (3,18), 3,718 (15,53), 3,732 (16,00), 4,787 (4,36), 4,800 (8,73), 4,814 (4,16), 7,229 (5,90), 7,248 (6,45), 7,495 (6,83), 7,515 (8,03), 7,695 (0,49), 7,725 (3,88), 7,744 (6,81), 7,764 (3,12), 7,853 (0,40), 9,297 (0,99).

Chất trung gian 195

2-[1-(Bromometyl)xyclopropyl]-6-clopyridin



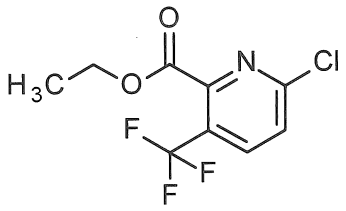
[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metanol (300 mg, 1,63 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và N,N-diisopropyletylamin (570 µl, 3,3 mmol) và dibromo(triphenyl)phosphoran (862 mg, độ tinh khiết 96%, 1,96 mmol) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel,

diclometan/etyl axetat). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 141 mg (34% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

GC-MS (Phương pháp 2): R_t = 5,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 213 [M +H]$^+$

Chất trung gian 196

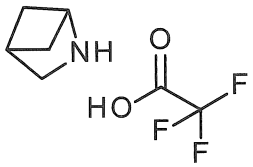
Etyl 6-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat



Axit 6-Clo-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic (2,50 g, 11,1 mmol) được hòa tan trong etanol (29 ml), axit sulphuric (710 µl, 13 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri hydrocarbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Thu được 2,24 g (88% so với lý thuyết, 70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục và được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp.

Chất trung gian 197

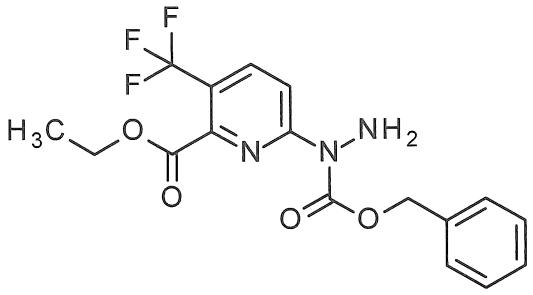
3-Azabixyclo[2,1,1]hexan:axit trifloaxetic



Tert-butyl 2-azabixyclo[2,1,1]hexan-2-carboxylat (70,0 mg, 382 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (590 µl, 7,6 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục. Hợp chất được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp.

Chất trung gian 198

Etyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat

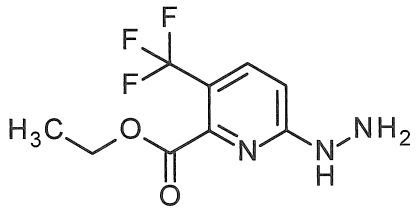


Trong argon, etyl 6-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (2,24 g, độ tinh khiết 88%, 7,77 mmol) và benzyl hydrazincarboxylat (1,42 g, 8,55 mmol) được hòa tan trong toluen (20 ml), và phức hợp tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi-cloform (402 mg, 389 µmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (441 mg, 777 µmol) và xezi carbonat (3,04 g, 9,33 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ và sau đó nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel; rửa giải: isocratic, etyl axetat/diclometan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 1,80 g (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

Chất trung gian 199

Etyl 6-hydrazino-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat

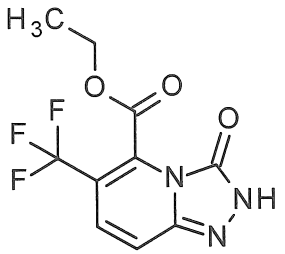


Etyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-3-(trifloetyl)pyridin2-carboxylat (1,80 g, 4,69 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) và được chuyển hóa sử dụng thiết bị hydro hóa (H-Cube®, Pd/C 10% paladi, 1 bar, 50°C, tốc độ dòng: 1 ml/phút). Thu được 1,03 g (88% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 250 [M +H]$^+$

Chất trung gian 200

Etyl 3-oxo-6-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

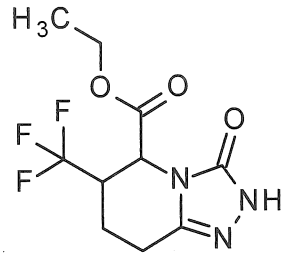


Etyl 6-hydrazino-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (1,11 g, 4,45 mmol) được đưa vào trong THF (15 ml), và di-1H-imidazol-1-ylmetanon (866 mg, 5,34 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và diclometan, và được trộn với dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 1,22 g (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 276 [M +H]$^+$

Chất trung gian 201

Etyl (5RS,6RS)-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

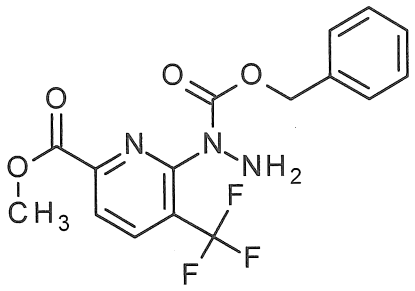


Etyl 3-oxo-6-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (1,22 g, 4,45 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) và được chuyển hóa sử dụng thiết bị hydro hóa (H-Cube®, Pd/C 10% paladi, 1 bar, 80°C, tốc độ dòng: 1 ml/phút). Thu được 1,24 g (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 280 [M +H]$^+$

Chất trung gian 202

Metyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat



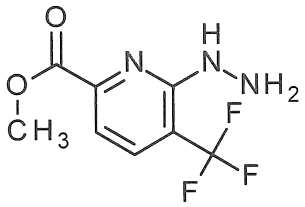
Metyl 6-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (3,00 g, 12,5 mmol), benzyl hydrazincarboxylat (2,29 g, 13,8 mmol) và tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (573 mg, 626 µmol) được tạo huyền phù trong toluen (60 ml) trong argon. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen (694 mg, 1,25 mmol) và xezi carbonat (4,90 g, 15,0 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ, được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel; rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 9:1, 0:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 1,87 g (độ tinh khiết 86%, 35% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,23 phút; MS (ESIneg): m /z = 368 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (1,19), 0,006 (0,87), 1,160 (2,79), 1,174 (5,66), 1,189 (2,80), 1,398 (1,98), 1,988 (10,25), 2,518 (0,42), 3,038 (0,55), 3,051 (0,56), 3,852 (16,00), 4,008 (0,77), 4,022 (2,29), 4,037 (2,24), 4,051 (0,73), 4,484 (1,47), 4,496 (1,51), 4,998 (0,87), 5,036 (1,06), 5,085 (0,93), 5,125 (7,85), 5,134 (1,18), 5,146 (1,34), 5,157 (0,63), 7,107 (0,52), 7,195 (0,84), 7,221 (0,64), 7,232 (0,48), 7,238 (0,48), 7,271 (0,56), 7,287 (0,79), 7,309 (5,08), 7,316 (2,18), 7,319 (2,37), 7,326 (1,95), 7,340 (1,80), 7,364 (2,08), 7,380 (3,95), 7,394 (6,93), 7,409 (1,97), 7,416 (1,42), 7,422 (1,02), 7,482 (1,90), 7,498 (2,13), 7,532 (0,42), 8,085 (2,06), 8,101 (1,89), 8,765 (2,66), 8,849 (0,45), 9,009 (0,47), 9,367 (2,77).

Chất trung gian 203

Metyl 6-hydrazino-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat



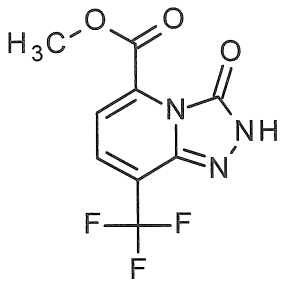
Metyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (1,87 g, độ tinh khiết 86%, 4,35 mmol) và paladi trên than (100 mg, 10% paladi) được tạo huyền phù trong metanol (100 ml) trong argon, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và được rửa kỹ với metanol. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 1,09 g (độ tinh khiết 75%, 80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 236 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,849 (0,45), 3,875 (16,00), 4,491 (0,97), 4,590 (0,43), 7,244 (0,61), 7,260 (0,47), 7,277 (0,47), 7,291 (1,32), 7,308 (3,01), 7,326 (2,14), 7,956 (2,10), 7,975 (2,01), 8,058 (1,29).

Chất trung gian 204

Metyl 3-oxo-8-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

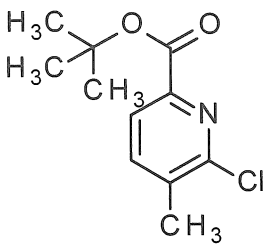


Metyl 6-hydrazino-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (1,09 g, độ tinh khiết 75%, 3,48 mmol) được hòa tan trong THF (30 ml), và 1,1-carbonyldiimidazol (1,01 g, 6,26 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ, được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, được lọc và được cô đặc. 1,38 g (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,07 phút; MS (ESIpos): m /z = 262 [M +H]$^+$

Chất trung gian 205

Tert-butyl 6-clo-5-metylpyridin-2-carboxylat

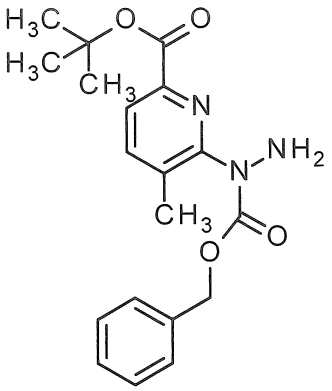


Axit 6-Clo-5-metylpyridin-2-carboxylic (2,10 g, 12,2 mmol) được hòa tan trong pyridin (8,4 ml) và tert-butanol (42 ml, 440 mmol), và 4-metylbenzenesulphonyl clorua (4,67 g, 24,5 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và diclometan. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 2,50 g (> 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,552 (16,00), 7,901 (0,52), 7,920 (1,04), 7,959 (0,77), 7,978 (0,43).

Chất trung gian 206

Tert-butyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-5-metylpyridin-2-carboxylat



Trong argon, tert-butyl 6-clo-5-metylpyridin-2-carboxylat (2,50 g, 11,0 mmol) và benzyl hydrazincarboxylat (3,28 g, 19,8 mmol) được hòa tan trong toluen (50 ml), và phức hợp tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi-cloform (568 mg, 549 µmol), xezi carbonat (4,29 g, 13,2 mmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (609 mg, 1,10 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ và nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (SiO_2; rửa giải: isocratic, etyl axetat/xyclohexan 30/70). Các phân đoạn chứa sản phẩm

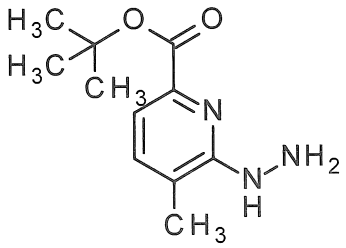
được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 1,81 g (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,514 (16,00), 2,157 (1,85), 5,112 (1,13), 7,292 (0,85), 7,310 (1,16), 7,377 (0,57), 7,396 (0,48), 7,408 (0,70), 7,446 (0,50), 8,196 (0,45), 9,097 (0,44).

Chất trung gian 207

Tert-butyl 6-hydrazino-5-metylpyridin-2-carboxylat



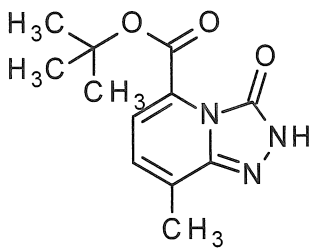
Thêm tert-butyl 6-{1-[(benzyloxy)carbonyl]hydrazino}-5-metylpyridin-2-carboxylat (1,30 g, 3,64 mmol) trong metanol (60 ml) vào lượng nạp ban đầu của paladi trên than (195 mg, 10% paladi) trong argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydo khí quyển (1 bar) ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Huyền phù được pha loãng bằng metanol và được lọc qua kieselguhr và được rửa kỹ với metanol. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và thu được 837 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 224 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,527 (16,00), 1,548 (1,20), 2,080 (4,20), 4,258 (1,00), 7,174 (0,76), 7,193 (0,93), 7,343 (0,70), 7,361 (0,59), 7,420 (0,64).

Chất trung gian 208

Tert-butyl 8-metyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl 6-hydrazino-5-metylpyridin-2-carboxylat (1,18 g, 5,27 mmol) được hòa tan trong THF (100 ml), và 1,1-carbonyldiimidazol (1,03 g, 6,32 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, được bazơ hóa

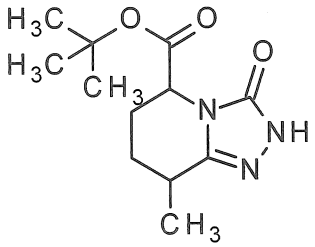
với dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (SiO_2; rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 70:30 đến 50:50). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 800 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,71 phút; MS (ESIneg): m /z = 248 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,529 (16,00), 2,245 (3,28), 6,683 (0,78), 6,700 (0,88), 6,940 (0,50), 6,943 (0,51), 6,957 (0,46), 6,960 (0,46), 12,505 (0,46).

Chất trung gian 209

Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



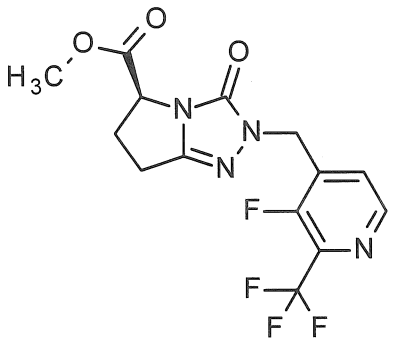
Tert-butyl 8-metyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (200 mg, 802 µmol) và paladi trên than (40 mg, 10% paladi) được tạo huyền phù trong metanol (12 ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (3 bar) trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr và được rửa bằng diclometan/metanol 9/1. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được khuấy bằng etyl axetat trong 30 phút, sau đó được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 150 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được là hỗn hợp của các đồng phân không đối quang.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 254 [M]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,184 (2,53), 1,201 (2,50), 1,396 (16,00), 1,409 (0,40), 2,096 (0,48), 2,103 (0,44), 2,108 (0,52), 4,363 (0,46), 11,396 (0,58).

Chất trung gian 210

Metyl (5S)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat

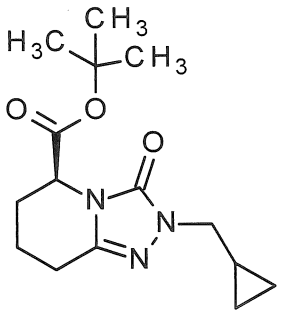


Metyl (5S)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (150 mg, 819 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,2 ml). Xezi carbonat (400 mg, 1,23 mmol) và 4-(clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin hydroclorua (231 mg, 860 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được loại bỏ, được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 318 mg (độ tinh khiết 75%, 81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

Chất trung gian 211

Tert-butyl (5S)-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (150 mg, 627 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (9,0 ml). Xezi carbonat (633 mg, 1,94 mmol) và (bromometyl)xyclopropane (130 µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Nước và etyl axetat được thêm vào phần còn lại. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri

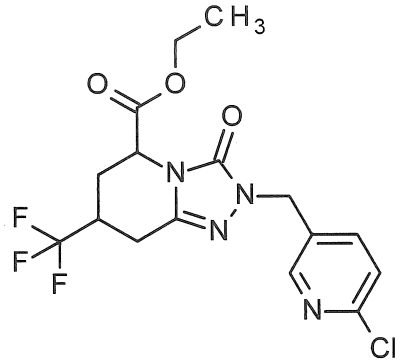
sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 175 mg (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 294 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,261 (0,23), 0,273 (0,89), 0,286 (0,95), 0,298 (0,30), 0,323 (0,07), 0,427 (0,26), 0,437 (0,75), 0,441 (0,75), 0,457 (0,80), 0,461 (0,73), 0,472 (0,20), 0,527 (0,08), 0,545 (0,08), 1,055 (0,19), 1,072 (0,29), 1,091 (0,18), 1,241 (0,08), 1,402 (16,00), 1,416 (1,49), 1,491 (0,17), 1,526 (0,18), 1,558 (0,11), 1,807 (0,21), 1,830 (0,18), 1,841 (0,19), 1,988 (0,08), 2,048 (0,56), 2,060 (0,53), 2,070 (0,37), 2,082 (0,20), 2,089 (0,20), 2,097 (0,19), 2,500 (5,48), 2,565 (0,30), 2,578 (0,30), 2,592 (0,24), 2,628 (0,24), 2,639 (0,41), 2,651 (0,25), 2,670 (0,16), 2,681 (0,19), 3,485 (1,60), 3,502 (1,57), 4,379 (0,39), 4,389 (0,43), 4,394 (0,55), 4,404 (0,39).

Chất trung gian 212

Etyl (5RS,7RS)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



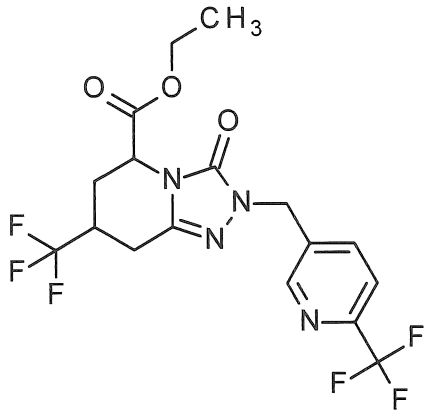
Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (1,07 g, 3,83 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (40 ml). Xezi carbonat (1,87 g, 5,75 mmol) và 2-clo-5-(clometyl)pyridin (652 mg, 4,02 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được lọc và etyl axetat được thêm vào. Dịch lọc được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient 7/1, 0/1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 604 mg (độ tinh khiết 89%, 34% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,54), 0,008 (1,04), 1,164 (7,65), 1,182 (16,00), 1,194 (4,45), 1,199 (8,79), 1,212 (7,15), 1,229 (3,56), 1,305 (0,41), 1,398 (0,87), 1,797 (0,72), 1,828 (0,72), 1,988 (0,50), 2,256 (0,50), 2,275 (1,17), 2,291 (1,41), 2,304 (1,85), 2,318 (3,16), 2,346 (0,60), 2,523 (2,04), 2,678 (1,08), 2,708 (2,69), 2,743 (2,49), 2,760 (1,08), 2,768 (1,27), 2,778 (1,30), 2,808 (1,12), 2,881 (0,66), 2,887 (0,74), 2,921 (0,45), 2,927 (0,46), 2,952 (0,42), 2,978 (1,67), 3,008 (1,40), 3,059 (0,41), 4,114 (0,58), 4,132 (1,58), 4,141 (1,19), 4,150 (1,82), 4,159 (3,29), 4,168 (1,29), 4,177 (3,81), 4,191 (2,65), 4,196 (2,34), 4,208 (3,20), 4,215 (0,99), 4,226 (2,75), 4,235 (1,45), 4,243 (0,95), 4,252 (1,31), 4,270 (0,44), 4,509 (0,78), 4,524 (0,89), 4,537 (0,85), 4,551 (0,71), 4,816 (1,74), 4,822 (2,13), 4,829 (1,91), 4,836 (1,64), 4,910 (1,22), 4,922 (5,15), 4,950 (6,09), 4,959 (5,78), 4,999 (0,74), 5,754 (2,32), 7,521 (4,68), 7,541 (5,67), 7,713 (2,49), 7,719 (2,49), 7,734 (2,52), 7,740 (2,40), 7,751 (0,94), 7,758 (0,91), 8,315 (2,85), 8,321 (2,72), 8,333 (1,28), 8,339 (1,26).

Chất trung gian 213

Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (570 mg, 2,04 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (20 ml). Xezi carbonat (998 mg, 3,06 mmol) và 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin (419 mg, 2,14 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông

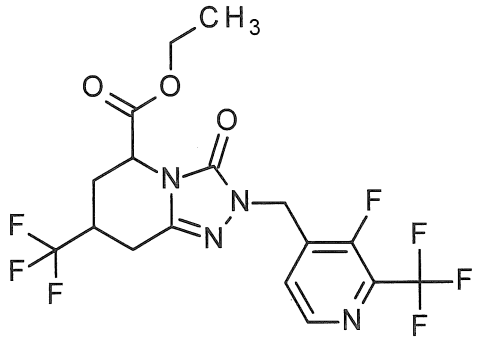
qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient 4/5, 1/16). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 809 mg (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,17), 0,008 (1,20), 1,159 (7,54), 1,177 (16,00), 1,192 (8,78), 1,194 (10,17), 1,210 (11,69), 1,228 (5,67), 1,398 (1,08), 1,776 (0,63), 1,806 (1,30), 1,838 (1,33), 1,867 (0,70), 1,908 (3,87), 1,988 (2,50), 2,282 (0,98), 2,298 (1,11), 2,311 (1,39), 2,325 (3,55), 2,366 (0,86), 2,670 (0,70), 2,687 (0,82), 2,717 (2,44), 2,746 (2,57), 2,777 (1,52), 2,787 (1,81), 2,817 (1,77), 2,890 (1,01), 2,896 (1,24), 2,930 (0,63), 2,936 (0,70), 2,986 (1,71), 3,017 (1,46), 4,021 (0,60), 4,038 (0,60), 4,117 (0,41), 4,135 (1,36), 4,144 (0,92), 4,152 (1,52), 4,161 (3,26), 4,176 (3,33), 4,181 (4,21), 4,194 (3,83), 4,199 (3,26), 4,211 (3,58), 4,217 (1,14), 4,229 (2,63), 4,238 (1,36), 4,247 (0,82), 4,256 (1,27), 4,274 (0,41), 4,521 (1,33), 4,536 (1,55), 4,549 (1,52), 4,563 (1,33), 4,831 (1,68), 4,838 (2,12), 4,853 (1,68), 4,931 (2,38), 5,036 (1,05), 5,048 (8,17), 5,077 (5,51), 5,087 (5,39), 5,127 (0,67), 7,913 (1,93), 7,933 (12,67), 7,950 (2,57), 7,954 (2,63), 7,974 (0,82), 8,661 (3,58), 8,679 (2,53).

Chất trung gian 214

Etyl (5RS,7RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (500 mg, độ tinh khiết 83%, 1,49 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (15 ml). Xezi carbonat (1,21 g, 3,72 mmol) và 4-(clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin hydroclorua (420 mg, 1,56 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung

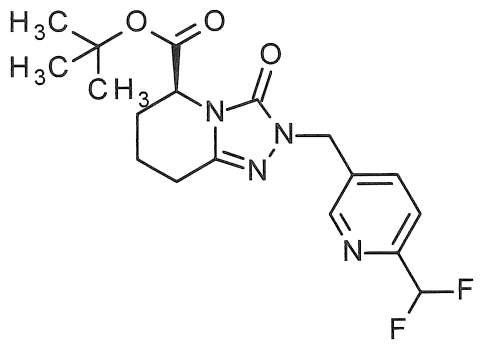
dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient 7/1, 1/16). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 440 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,92 phút; MS (ESIpos): m /z = 457 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,05), 1,157 (4,28), 1,170 (8,73), 1,175 (8,65), 1,187 (16,00), 1,192 (6,64), 1,205 (7,99), 1,210 (4,00), 1,228 (1,75), 1,398 (2,75), 1,819 (0,47), 1,850 (0,50), 1,988 (13,53), 2,253 (0,43), 2,269 (0,50), 2,288 (1,23), 2,303 (1,42), 2,317 (1,87), 2,332 (3,90), 2,365 (0,95), 2,523 (2,37), 2,670 (0,46), 2,696 (0,97), 2,709 (0,48), 2,726 (2,59), 2,762 (2,99), 2,798 (1,01), 2,828 (0,73), 2,908 (0,46), 2,999 (2,03), 3,028 (1,70), 4,003 (1,18), 4,021 (3,36), 4,038 (3,28), 4,056 (1,09), 4,123 (0,48), 4,140 (1,43), 4,149 (1,10), 4,158 (1,74), 4,167 (2,84), 4,175 (1,44), 4,185 (2,86), 4,192 (1,17), 4,199 (1,96), 4,216 (2,83), 4,226 (0,79), 4,234 (2,59), 4,243 (1,39), 4,252 (0,88), 4,261 (1,25), 4,532 (0,48), 4,547 (0,51), 4,560 (0,50), 4,574 (0,43), 4,848 (2,48), 4,857 (2,20), 5,098 (2,28), 5,134 (12,28), 7,594 (1,95), 7,607 (3,49), 7,620 (1,88), 7,638 (0,47), 7,650 (0,81), 7,663 (0,44), 8,581 (4,60), 8,593 (4,39).

Chất trung gian 215

Tert-butyl (5S)-2-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



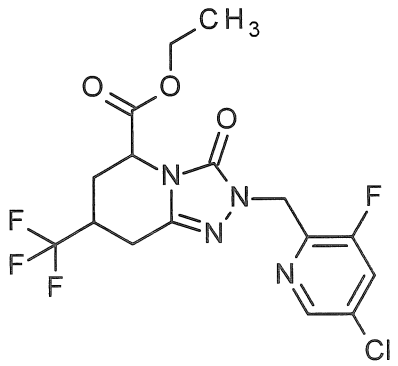
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (239 mg, 999 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Sau đó, xezi carbonat (488 mg, 1,50 mmol) và 5-(clometyl)-2-(diflometyl)pyridin (186 mg, 1,05 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Xezi carbonat (326 mg, 999 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và

được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 395 mg (độ tinh khiết 83%, 86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

Chất trung gian 216

Etyl (5RS,7RS)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

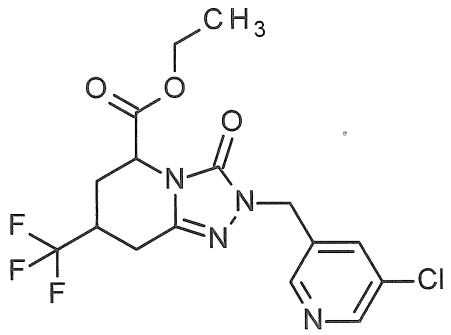


Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (100 mg, 358 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (4,0 ml). Xezi carbonat (175 mg, 537 µmol) và 5-clo-2-(clometyl)-3-flopyridin (67,7 mg, 376 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 135 mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

Chất trung gian 217

Etyl (5RS,7RS)-2-[(5-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

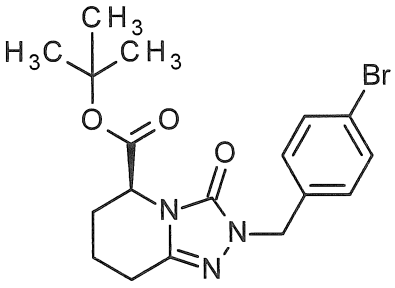


Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (100 mg, 358 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (4,0 ml). Xezi carbonat (175 mg, 537 µmol) và 3-clo-5-(clometyl)pyridin (60,9 mg, 376 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 128 mg (độ tinh khiết 72%, 64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

Chất trung gian 218

Tert-butyl (5S)-2-(4-bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

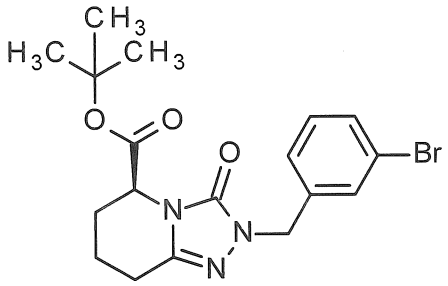


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (150 mg, 627 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Xezi carbonat (306 mg, 940 µmol) và 1-bromo-4-(clometyl)benzen (135 mg, 658 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 201 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

Chất trung gian 219

Tert-butyl (5S)-2-(3-bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

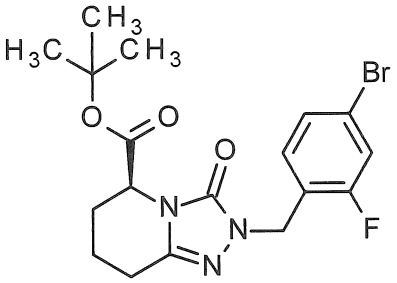


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (150 mg, 627 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Xezi carbonat (306 mg, 940 µmol) và 1-bromo-3-(clometyl)benzen (84 µl, 660 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 256 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

Chất trung gian 220

Tert-butyl (5S)-2-(4-bromo-2-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (150 mg, 627 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Xezi carbonat (306 mg, 940 µmol) và 4-bromo-1-(clometyl)-2-flobenzen (147 mg, 658 µmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 4-Bromo-1-(clometyl)-2-flobenzen (30 mg, 132 µmol) và xezi carbonat (41 mg, 125 µmol) được thêm lại vào và hỗn hợp được khuấy thêm 6 giờ. Etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng, pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí

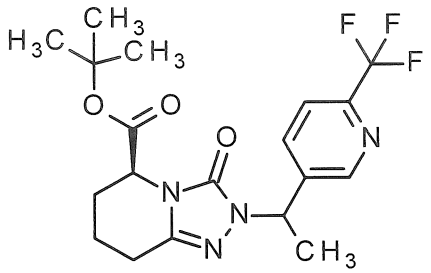
cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient 19/1, 0/1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 135 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 426 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,174 (0,09), -0,033 (0,69), -0,017 (0,63), 0,121 (0,08), 1,132 (0,07), 1,150 (0,14), 1,167 (0,07), 1,208 (0,08), 1,368 (16,00), 1,445 (0,17), 1,480 (0,18), 1,773 (0,20), 1,795 (0,17), 1,807 (0,17), 1,963 (0,26), 2,029 (0,55), 2,037 (0,48), 2,063 (0,18), 2,071 (0,16), 2,303 (0,07), 2,578 (0,22), 2,589 (0,38), 2,601 (0,24), 2,620 (0,13), 2,631 (0,19), 2,644 (0,16), 3,995 (0,06), 4,013 (0,06), 4,391 (0,38), 4,406 (0,58), 4,416 (0,37), 4,785 (0,08), 4,826 (1,67), 4,867 (0,08), 7,187 (0,37), 7,208 (0,80), 7,228 (0,46), 7,380 (0,50), 7,384 (0,51), 7,401 (0,41), 7,405 (0,42), 7,522 (0,46), 7,527 (0,43), 7,546 (0,47), 7,550 (0,44).

Chất trung gian 221

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân 1)



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (201 mg, 840 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (410 mg, 1,26 mmol) và 5-[(1RS)-1-bromoetyl]-2-(triflometyl)pyridin (320 mg, độ tinh khiết 70%, 882 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient 9/1, 0/1). Sau khi phân tách, 86,9 mg (24% so với lý thuyết) chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 97,7 mg (26% so với lý thuyết) chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

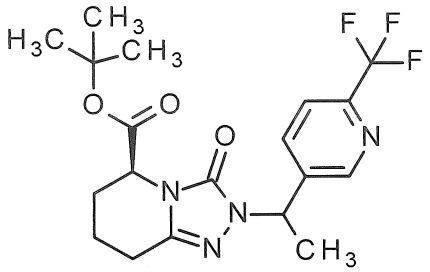
Chất đồng phân 1:

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,84 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,21), -0,024 (0,08), -0,008 (1,59), 0,008 (1,85), 0,146 (0,21), 1,301 (16,00), 1,382 (0,59), 1,398 (0,12), 1,405 (0,14), 1,457 (0,14), 1,467 (0,17), 1,479 (0,16), 1,489 (0,16), 1,501 (0,17), 1,514 (0,13), 1,527 (0,10), 1,686 (2,25), 1,703 (2,28), 1,820 (0,20), 1,831 (0,19), 1,842 (0,18), 1,852 (0,17), 1,864 (0,15), 1,988 (0,09), 2,057 (0,33), 2,067 (0,63), 2,080 (0,53), 2,099 (0,21), 2,107 (0,17), 2,322 (0,23), 2,327 (0,35), 2,332 (0,25), 2,366 (0,30), 2,522 (0,88), 2,557 (0,36), 2,562 (0,22), 2,572 (0,19), 2,587 (0,39), 2,602 (0,29), 2,614 (0,29), 2,627 (0,22), 2,665 (0,48), 2,669 (0,52), 2,674 (0,60), 2,687 (0,25), 2,710 (0,40), 2,718 (0,20), 2,731 (0,10), 4,432 (0,37), 4,446 (0,62), 4,456 (0,38), 5,520 (0,13), 5,536 (0,46), 5,554 (0,46), 5,572 (0,14), 7,906 (0,63), 7,927 (0,90), 8,015 (0,45), 8,019 (0,46), 8,040 (0,33), 8,699 (0,63), 8,703 (0,63).

Chất trung gian 222

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân 2)



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (201 mg, 840 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (410 mg, 1,26 mmol) và 5-[(1RS)-1-bromoetyl]-2-(triflometyl)pyridin (320 mg, độ tinh khiết 70%, 882 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient 9/1, 0/1). Sau khi phân tách, 86,9 mg (24% so với lý thuyết) chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 97,7 mg (26% so với lý thuyết) chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

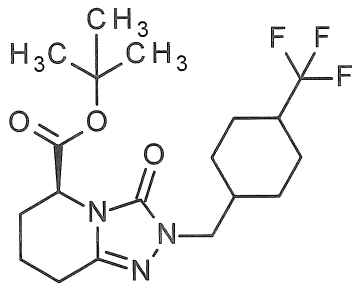
Chất đồng phân 2:

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,014 (0,28), 1,152 (0,06), 1,169 (0,13), 1,187 (0,06), 1,240 (0,07), 1,372 (0,22), 1,401 (16,00), 1,480 (0,16), 1,503 (0,17), 1,515 (0,18), 1,529 (0,13), 1,557 (0,09), 1,680 (2,33), 1,698 (2,34), 1,809 (0,19), 1,820 (0,18), 1,831 (0,17), 1,842 (0,17), 1,983 (0,16), 2,049 (0,56), 2,061 (0,46), 2,089 (0,16), 2,322 (0,06), 2,518 (0,24), 2,560 (0,34), 2,575 (0,24), 2,587 (0,25), 2,602 (0,20), 2,659 (0,23), 2,670 (0,39), 2,682 (0,22), 2,712 (0,19), 2,724 (0,10), 3,093 (0,08), 4,399 (0,37), 4,414 (0,62), 4,424 (0,36), 4,635 (0,06), 4,650 (0,07), 5,511 (0,14), 5,529 (0,53), 5,547 (0,48), 5,564 (0,14), 7,881 (0,67), 7,901 (0,90), 8,011 (0,48), 8,016 (0,48), 8,037 (0,36), 8,723 (0,69).

Chất trung gian 223

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[cis/trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

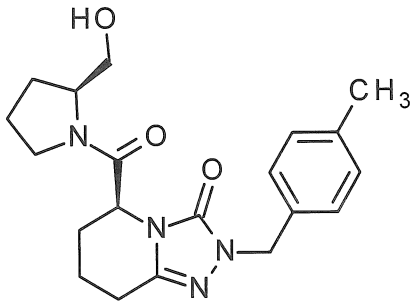


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (450 mg, 1,88 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (20 ml). Xezi carbonat (1,90 g, 5,83 mmol) và cis/trans-1-(bromometyl)-4-(triflometyl)xyclohexan (660 µl, 4,1 mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. cis/trans-1-(Bromometyl)-4-(triflometyl)xyclohexan (660 µl, 4,1 mmol) và xezi carbonat (613 mg, 1,88 mmol) được thêm lại vào và hỗn hợp được khuấy qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được lọc và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel; rửa giải: diclometan/metanol 99/1, 9/1). Việc tinh chế được thực hiện một lần nữa thông qua sắc kí cột (silica gel; rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 11:1, 1:2). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 112 mg (14% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,08 phút; MS (ESIpos): m /z = 404 [M +H]$^+$

Chất trung gian 224

(5S)-5-{[(2S)-2-(Hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



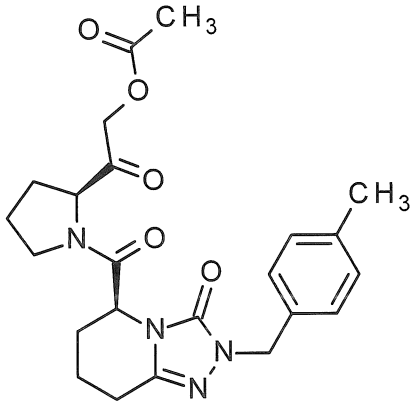
(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (100 mg, 348 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (2,0 ml) và DMF (4,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (172 mg, 452 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (85 µl, 490 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (2S)-pyrolidin-2-ylmetanol (41 µl, 420 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 83,1 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,93 phút; MS (ESIpos): m /z = 371 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (12,83), 0,146 (1,58), 2,271 (2,57), 2,327 (2,72), 2,366 (2,42), 2,523 (7,55), 2,669 (2,57), 2,709 (2,42), 4,741 (1,13), 5,753 (3,40), 7,122 (1,66).

Chất trung gian 225

2-[(2S)-1-{[(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl]carbonyl}pyrolidin-2-yl]-2-oxoetyl axetat



Tert-butyl (2S)-2-(acetoxyacetyl)pyrolidine-1-carboxylat (189 mg, 696 µmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml), axit trifloaxetic (1 ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó các hợp chất hữu cơ dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm thô (2S)-2-(acetoxyacetyl)pyrolidin được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp trong giai đoạn tiếp theo.

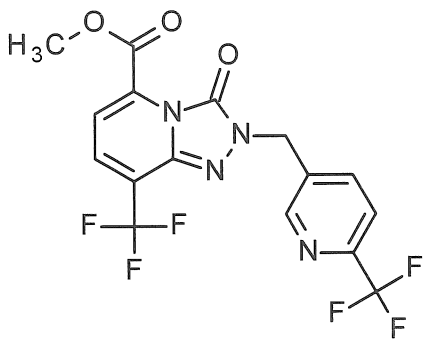
Axit (5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 348 µmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) và được làm lạnh đến 0°C. 1-Clo-N,N,2-trimetylprop-1-en-1-amin (64 µl, 490 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C thêm 20 phút. (2S)-2-(Acetoxyacetyl)pyrolidin (sản phẩm thô) được hòa tan trong diclometan (1 ml) và được thêm chậm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó là N,N-diisopropyletylamin (180 µl, 1,0 mmol). Sau 5 phút, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 112 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 441 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,75), 0,008 (1,89), 1,580 (0,46), 1,594 (0,46), 1,726 (0,58), 1,759 (0,48), 1,799 (0,53), 1,814 (0,75), 1,832 (0,76), 1,847 (0,76), 1,862 (0,49), 1,912 (0,68), 1,928 (1,30), 1,947 (1,68), 1,960 (1,27), 2,040 (1,43), 2,080 (16,00), 2,096 (4,78), 2,100 (1,50), 2,162 (0,56), 2,183 (0,63), 2,193 (0,66), 2,214 (0,65), 2,269 (11,51), 2,323 (0,52), 2,327 (0,68), 2,366 (0,59), 2,518 (2,35), 2,523 (2,26), 2,567 (1,05), 2,580 (0,71), 2,669 (0,65), 2,710 (0,55), 3,575 (0,79), 3,582 (0,56), 3,599 (0,99), 3,617 (0,43), 3,690 (0,46), 3,750 (0,45), 3,766 (0,94), 3,783 (0,53), 3,791 (0,71), 4,545 (1,05), 4,559 (1,17), 4,566 (1,15), 4,581 (1,01), 4,733 (4,26), 4,766 (0,86), 4,774 (0,45), 4,809 (4,21), 4,822 (5,23), 4,830 (1,60), 4,840 (0,86), 4,865 (1,73), 4,951 (1,12), 4,995 (0,62), 7,093 (0,92), 7,114 (7,45), 7,120 (6,87), 7,141 (0,89).

Chất trung gian 226

Metyl 3-oxo-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

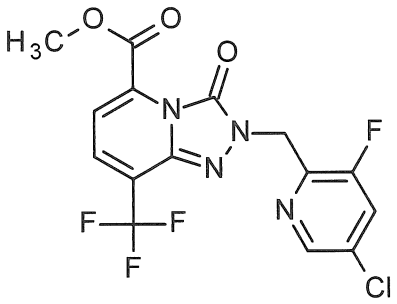


Metyl 3-oxo-8-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (50,0 mg, 191 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (93,6 mg, 287 µmol) và 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin (39,3 mg, 201 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 86,9 mg (77% purity, 83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 421 [M +H]$^+$

Chất trung gian 227

Metyl 2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-8-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



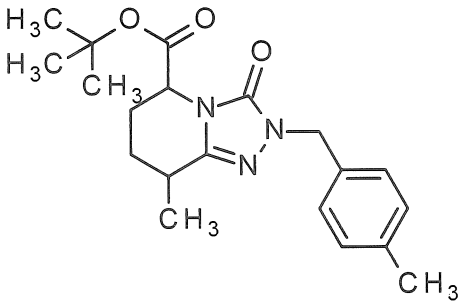
Metyl 3-oxo-8-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (150 mg, 574 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (281 mg, 862 µmol) và 5-clo-2-(clometyl)-3-flopyridin (109 mg, 603 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient 7/1, 0/1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 87,5 mg (38% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,63), -0,008 (5,70), 0,008 (5,37), 0,146 (0,68), 1,157 (0,41), 1,175 (0,84), 1,398 (1,64), 1,988 (1,53), 2,327 (0,95), 2,670 (1,01), 3,847 (0,65), 3,901 (16,00), 5,334 (4,58), 5,338 (4,66), 6,984 (1,72), 7,001 (1,74), 7,780 (1,39), 7,798 (1,39), 8,146 (1,28), 8,151 (1,34), 8,170 (1,25), 8,175 (1,34), 8,481 (1,50), 8,484 (1,50).

Chất trung gian 228

Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (33,4 mg, 132 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5 ml). Xezi carbonat (51,6 mg, 158 µmol) và 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (25,6 mg, 138 µmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (5 mg, 2,6 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 39,5 mg (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp của các đồng phân không đối quang.

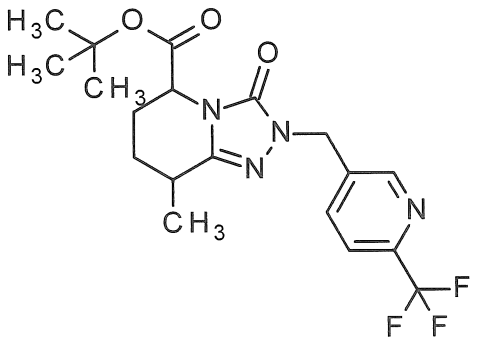
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,02 phút; MS (ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,06), 0,008 (0,92), 1,153 (0,40), 1,164 (2,69), 1,181 (2,84), 1,194 (0,43), 1,201 (0,63), 1,236 (0,88), 1,259 (0,60), 1,298 (0,42), 1,344 (0,64), 1,350 (0,72), 1,355 (1,41), 1,386 (16,00), 1,396 (3,32), 1,417 (0,68), 1,424 (0,49), 1,428 (0,55), 1,510 (0,69), 1,548 (0,87), 1,562 (0,66), 2,120 (0,63), 2,130 (0,54),

2,272 (5,05), 2,294 (0,49), 2,523 (0,91), 4,447 (0,54), 4,790 (1,10), 4,820 (1,08), 7,129 (6,94).

Chất trung gian 229

Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



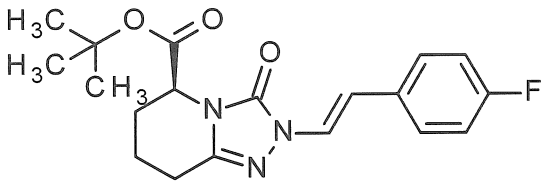
Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (503 mg, 1,98 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (20 ml). Xezi carbonat (970 mg, 2,98 mmol) và 5-(bromometyl)-2-(triflometyl)pyridin (500 mg, 2,08 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu dược 854 mg (độ tinh khiết 90%, 94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp của các đồng phân không đối quang.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,00 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,157 (0,41), 1,177 (3,04), 1,194 (3,00), 1,367 (16,00), 1,548 (0,40), 1,988 (0,72), 2,135 (0,73), 2,145 (0,70), 2,154 (0,41), 4,466 (0,44), 4,475 (0,69), 4,487 (0,44), 5,067 (1,61), 5,074 (1,56), 7,926 (1,76), 8,659 (0,86).

Chất trung gian 230

Tert-butyl (5S)-2-[(E)-2-(4-flophenyl)vinyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



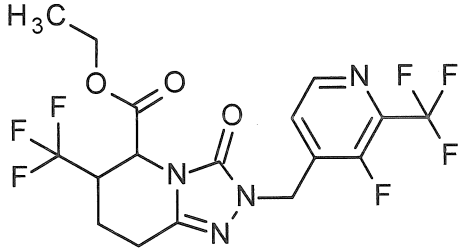
Rây phân tử (4Å, 20,0 mg) và axit [(E)-2-(4-flophenyl)vinyl]boric (139 mg, 836 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, trietylamin (120 µl, 840 µmol), copper(II) axetat (85,4 mg, 460 µmol), tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (100 mg, 418 µmol) và 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yloxyl (71,8 mg, 460 µmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Amoniac 2N trong metanol (50 µl) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient 7/1, 0/1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 53,1 mg (35% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,24), 0,008 (1,17), 1,014 (0,21), 1,098 (0,22), 1,423 (16,00), 1,864 (0,17), 1,872 (0,18), 2,086 (0,17), 2,097 (0,45), 2,107 (0,44), 2,120 (0,25), 2,134 (0,16), 2,141 (0,17), 2,323 (0,20), 2,327 (0,28), 2,332 (0,21), 2,366 (0,25), 2,523 (1,07), 2,636 (0,18), 2,665 (0,54), 2,669 (0,42), 2,674 (0,32), 2,679 (0,38), 2,691 (0,28), 2,710 (0,37), 2,738 (0,21), 2,750 (0,37), 2,762 (0,24), 2,792 (0,17), 4,502 (0,37), 4,511 (0,40), 4,517 (0,53), 4,526 (0,35), 6,753 (0,74), 6,789 (0,85), 7,121 (0,68), 7,143 (1,38), 7,165 (0,75), 7,393 (0,98), 7,429 (0,90), 7,543 (0,70), 7,557 (0,77), 7,565 (0,75), 7,574 (0,30), 7,579 (0,67).

Chất trung gian 231

Etyl (5RS,6RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

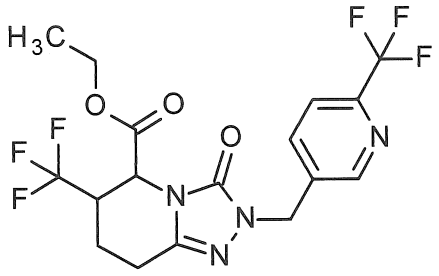


Etyl (5RS,6RS)-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (400 mg, độ tinh khiết 62%, 888 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,2 ml). Xezi carbonat (579 mg, 1,78 mmol) và 4-(clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin (199 mg, 933 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 231 mg (độ tinh khiết 73%, 42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 457 [M +H]$^+$ và R_t = 1,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 457 [M +H]$^+$

<u>Chất trung gian 232</u>

Etyl (5RS,6RS)-3-oxo-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,6RS)-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (250 mg, độ tinh khiết 62%, 555 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,9 ml). Xezi carbonat (362 mg, 1,11 mmol) và 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin (114 mg, 583 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được

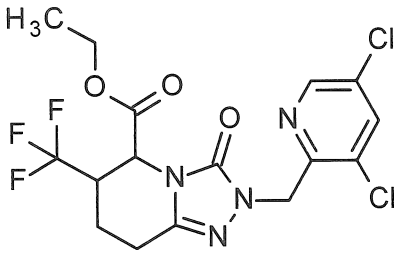
tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 131 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$ và R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,37), -0,008 (13,25), 0,008 (11,69), 0,146 (1,37), 1,148 (3,00), 1,166 (6,37), 1,185 (9,50), 1,203 (16,00), 1,221 (7,63), 1,833 (0,50), 2,018 (2,69), 2,036 (2,06), 2,052 (0,94), 2,327 (2,19), 2,366 (2,31), 2,523 (6,81), 2,669 (2,50), 2,710 (3,06), 2,764 (1,19), 2,781 (1,88), 2,825 (0,94), 2,869 (0,63), 3,425 (1,00), 4,147 (1,44), 4,154 (1,56), 4,165 (1,62), 4,172 (1,62), 4,179 (2,50), 4,196 (7,44), 4,214 (7,37), 4,232 (2,31), 4,648 (4,00), 4,662 (3,87), 4,815 (1,50), 4,829 (1,62), 5,010 (0,63), 5,058 (9,50), 5,099 (0,69), 7,927 (14,25), 7,930 (11,12), 8,642 (1,69), 8,655 (3,81).

Chất trung gian 233

Etyl (5RS,6RS)-2-[(3,5-diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,6RS)-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (566 mg, 2,03 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (15 ml). Xezi carbonat (1,32 g, 4,05 mmol) và 3,5-diclo-2-(clometyl)pyridin (418 mg, 2,13 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

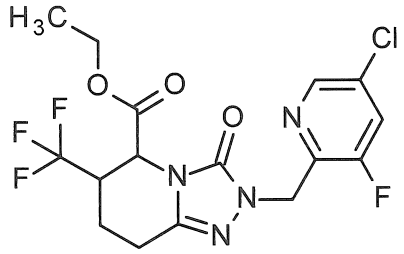
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 235 mg (độ tinh khiết 86%, 23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 8): R_t = 2,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$ và R_t = 2,87 phút; MS (ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,83), -0,008 (16,00), 0,008 (12,50), 0,146 (1,68), 1,168 (2,67), 1,185 (5,56), 1,201 (8,91), 1,219 (15,85), 1,237 (7,62), 1,831 (0,46), 1,850 (0,46), 2,013 (2,74), 2,028 (2,51), 2,045 (1,22), 2,073 (1,22), 2,327 (1,98), 2,366 (2,44), 2,523 (5,94), 2,621 (0,84), 2,648 (1,07), 2,669 (3,28), 2,710 (2,44), 2,754 (1,98), 2,771 (1,07), 2,797 (0,99), 3,416 (1,07), 4,144 (1,30), 4,155 (1,30), 4,161 (1,37), 4,178 (2,74), 4,195 (7,62), 4,213 (7,47), 4,231 (2,36), 4,616 (4,11), 4,629 (4,04), 4,805 (1,52), 4,819 (1,45), 5,007 (1,22), 5,047 (7,70), 5,055 (6,78), 5,060 (8,15), 5,100 (1,22), 8,259 (3,28), 8,264 (4,11), 8,557 (4,27), 8,562 (4,11).

Chất trung gian 234

Etyl (5RS,6RS)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,6RS)-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (432 mg, 1,55 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,01 g, 3,09 mmol) và 5-clo-2-(clometyl)-3-flopyridin (292 mg, 1,62 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

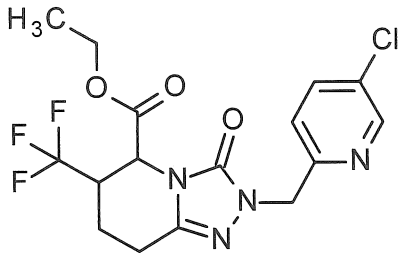
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 235 mg (36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,95), -0,008 (16,00), 0,008 (15,09), 0,146 (1,90), 1,164 (2,12), 1,182 (4,63), 1,198 (4,02), 1,216 (5,88), 1,234 (2,85), 2,005 (0,91), 2,020 (0,82), 2,037 (0,48), 2,073 (1,08), 2,327 (0,95), 2,366 (1,08), 2,523 (3,11), 2,617 (0,43), 2,665 (1,08), 2,669 (1,17), 2,674 (1,08), 2,710 (1,21), 2,733 (0,56), 2,747 (0,82), 2,763 (0,61), 2,822 (0,43), 4,133 (0,48), 4,143 (1,08), 4,150 (1,17), 4,161 (1,17), 4,168 (1,08), 4,175 (1,04), 4,192 (2,81), 4,210 (2,72), 4,228 (0,86), 4,607 (1,43), 4,620 (1,43), 4,793 (1,08), 4,807 (1,08), 5,008 (2,68), 5,017 (2,64), 8,104 (1,30), 8,129 (1,38), 8,476 (1,86).

Chất trung gian 235

Etyl (5RS,6RS)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

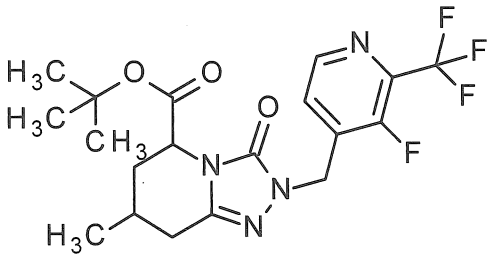


Etyl (5RS,6RS)-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (400 mg, 1,43 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (7,1 ml). Xezi carbonat (934 mg, 2,87 mmol) và 5-clo-2-(clometyl)pyridin (244 mg, 1,50 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 135 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,65 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$ và R_t = 1,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

Chất trung gian 236

Tert-butyl (5RS,7RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



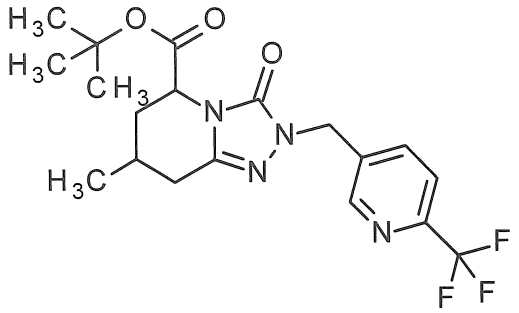
Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (300 mg, 1,18 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (965 mg, 2,96 mmol) và 4-(clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin (266 mg, 1,24 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở 60°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 374 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,02 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,018 (2,06), 1,035 (2,12), 1,354 (5,48), 1,393 (0,48), 1,410 (16,00), 1,911 (0,98), 2,228 (0,46), 2,241 (0,62), 2,269 (0,49), 2,650 (0,42), 4,303 (0,47), 4,313 (0,45), 5,067 (1,13), 5,079 (1,12), 5,133 (0,72), 7,619 (0,77), 7,632 (0,57), 8,569 (0,89), 8,581 (0,89).

Chất trung gian 237

Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



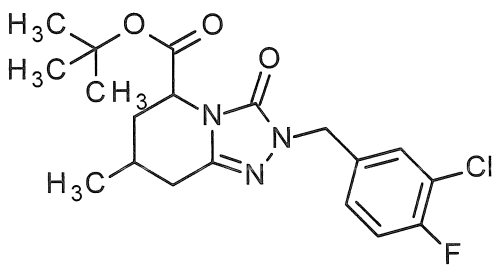
Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (247 mg, 975 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (794 mg, 2,44 mmol) và 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin (200 mg, 1,02 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở 60°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 274 mg (68% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,011 (2,18), 1,028 (2,23), 1,337 (5,62), 1,385 (0,63), 1,406 (16,00), 1,905 (1,13), 2,217 (0,52), 2,230 (0,66), 2,258 (0,53), 2,641 (0,48), 4,279 (0,40), 4,295 (0,47), 4,305 (0,45), 5,019 (2,49), 5,077 (0,86), 7,921 (1,40), 7,931 (0,85), 7,936 (0,83), 8,667 (0,73).

Chất trung gian 238

Tert-butyl (5RS,7RS)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



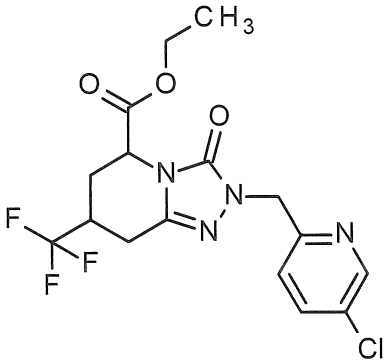
Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (300 mg, 1,18 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (965 mg, 2,96 mmol) và 4-(bromometyl)-2-clo-1-flobenzen (278 mg, 1,24 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 327 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,46), 1,011 (2,15), 1,027 (2,14), 1,348 (0,46), 1,381 (0,71), 1,411 (16,00), 2,186 (0,41), 2,214 (0,51), 2,227 (0,60), 2,255 (0,51), 4,275 (0,41), 4,291 (0,48), 4,302 (0,45), 4,834 (1,64), 7,376 (0,59), 7,399 (0,79), 7,421 (0,44), 7,448 (0,45), 7,453 (0,42), 7,466 (0,45).

Chất trung gian 239

Etyl (5RS,7RS)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (500 mg, 1,70 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (20 ml). Xezi carbonat (1,39 g, 4,25 mmol) và 5-clo-2-(clometyl)pyridin hydroclorua (355 mg, 1,79 mmol) sau đó được thêm

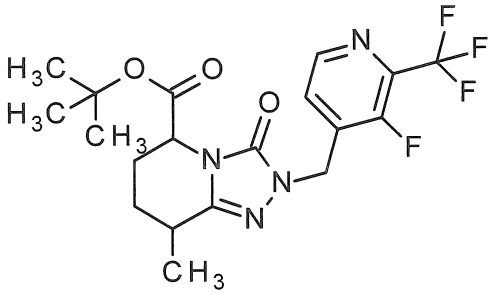
vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc một nửa và được trộn ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 248 mg (36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,41), 0,146 (0,41), 1,183 (4,99), 1,201 (15,06), 1,217 (16,00), 1,234 (6,56), 1,780 (0,75), 1,810 (1,63), 1,841 (1,78), 1,871 (0,84), 2,296 (0,77), 2,324 (2,75), 2,336 (2,13), 2,366 (0,42), 2,670 (0,49), 2,686 (0,67), 2,716 (1,72), 2,740 (1,79), 2,753 (1,97), 2,770 (1,78), 2,780 (2,11), 2,810 (2,19), 2,888 (1,32), 2,895 (1,52), 2,929 (0,83), 2,935 (0,84), 2,986 (1,41), 3,015 (1,12), 3,082 (0,72), 4,148 (0,92), 4,162 (2,00), 4,179 (5,57), 4,197 (5,43), 4,217 (2,69), 4,235 (1,82), 4,245 (0,93), 4,253 (0,62), 4,262 (0,85), 4,531 (1,67), 4,546 (1,90), 4,559 (1,81), 4,573 (1,61), 4,824 (1,22), 4,831 (1,64), 4,844 (1,28), 4,948 (11,83), 4,977 (9,93), 7,234 (2,72), 7,256 (2,91), 7,271 (3,45), 7,292 (3,70), 7,929 (3,74), 7,935 (3,92), 7,949 (3,59), 7,956 (3,73), 8,579 (4,25), 8,584 (4,25).

<u>Chất trung gian 240</u>

Tert-butyl (5RS,8RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



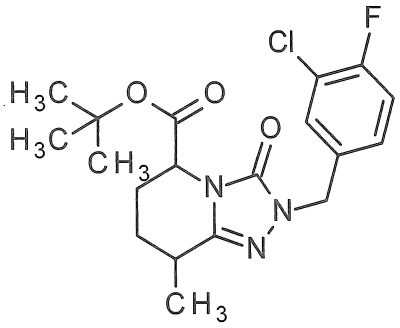
Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (300 mg, 1,18 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (424 mg, 1,30 mmol) và 4-(clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin (266 mg, 1,24 mmol) sau đó được thêm vào. Sau

khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 456 mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 2,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M -H]$^+$

Chất trung gian 241

Tert-butyl (5RS,8RS)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

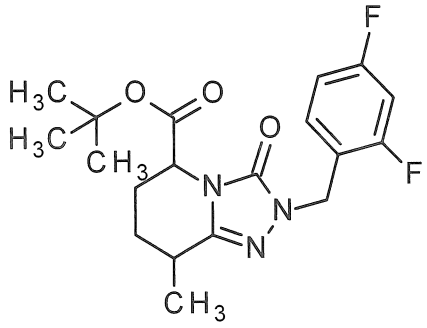


Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (300 mg, 1,18 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (772 mg, 2,37 mmol) và 2-clo-4-(clometyl)-1-flobenzen (223 mg, 1,24 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 450 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = .08 phút; MS (ESIpos): m /z = 340 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 242

Tert-butyl (5RS,8RS)-2-(2,4-diflobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

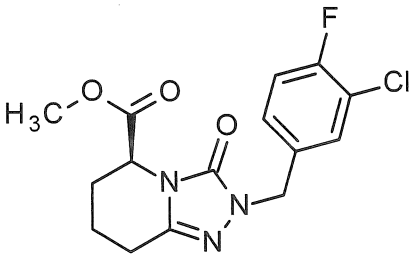


Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (300 mg, 1,18 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (772 mg, 2,37 mmol) và 1-(clometyl)-2,4-diflobenzen (202 mg, 1,24 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 400 mg (độ tinh khiết 84%, 75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

<u>Chất trung gian 243</u>

Metyl (5S)-2-(2-clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



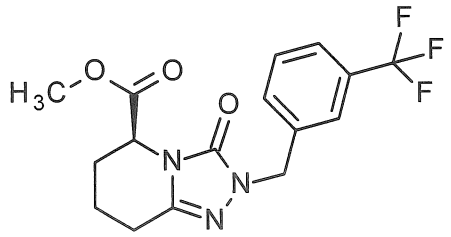
Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (110 mg, 559 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml, 38 mmol). Xezi carbonat (273 mg, 838 µmol) và 2-clo-4-(clometyl)-1-flobenzen (105 mg, 587 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở reflux với nước và etyl

axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 58,5 mg (30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,11 phút; MS (ESIpos): m /z = 340 [M +H]$^+$

Chất trung gian 244

Metyl (5S)-3-oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



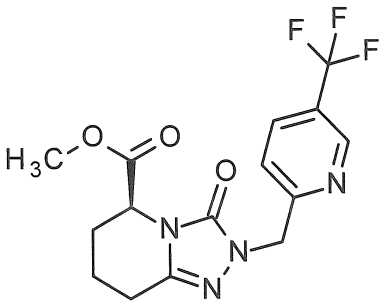
Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,52 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (744 mg, 2,28 mmol) và 1-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzen (382 mg, 1,60 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được trộn trong điều kiện hồi lưu với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 345 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,15 phút; MS (ESIpos): m /z = 356 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,196 (2,01), 1,212 (3,72), 1,226 (2,33), 1,502 (0,44), 1,530 (0,49), 1,802 (0,57), 1,826 (0,49), 1,835 (0,51), 2,078 (0,89), 2,093 (0,89), 2,120 (0,57), 2,131 (0,51), 2,139 (0,55), 2,147 (0,53), 2,328 (0,59), 2,562 (1,35), 2,577 (0,99), 2,589 (0,99), 2,603 (0,80), 2,629 (0,74), 2,641 (1,31), 2,653 (0,76), 2,671 (1,02), 2,711 (0,51), 2,891 (0,42), 3,702 (16,00), 4,622 (1,08), 4,631 (1,23), 4,637 (1,44), 4,647 (1,10), 4,960 (4,25), 4,965 (4,25), 7,101 (5,21), 7,519 (1,04), 7,538 (1,71), 7,584 (0,95), 7,603 (2,01), 7,615 (2,41), 7,658 (1,63), 7,676 (0,87).

Chất trung gian 245

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



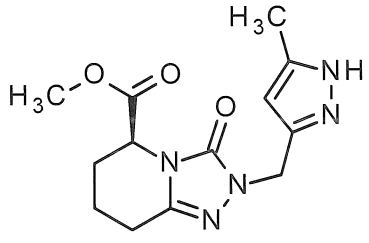
Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (187 mg, 947 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (4,0 ml). Xezi carbonat (463 mg, 1,42 mmol) và 2-(bromometyl)-5-(triflometyl)pyridin (250 mg, 1,04 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 185 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,560 (0,40), 1,827 (0,50), 1,841 (0,44), 1,851 (0,42), 2,083 (0,45), 2,092 (0,76), 2,106 (0,76), 2,126 (0,45), 2,135 (0,53), 2,147 (0,47), 2,155 (0,52), 2,163 (0,48), 2,559 (0,44), 2,575 (0,90), 2,589 (0,77), 2,601 (0,78), 2,615 (0,64), 2,637 (0,60), 2,649 (1,13), 2,661 (0,72), 2,691 (0,47), 3,715 (16,00), 4,631 (1,05), 4,641 (1,16), 4,647 (1,36), 4,657 (1,01), 5,063 (5,88), 7,396 (1,64), 7,416 (1,71), 8,223 (1,06), 8,228 (1,09), 8,243 (1,02), 8,249 (1,04), 8,935 (1,74).

Chất trung gian 246

Metyl (5S)-2-[(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

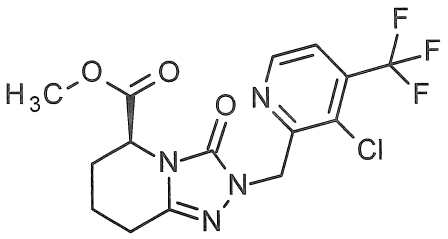


Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (364 mg, 1,12 mmol) và 3-(clometyl)-5-metyl-1H-pyrazol hydroclorua (178 mg, 1,06 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 60,7 mg (21% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 292 [M +H]$^+$

Chất trung gian 247

Metyl (5S)-2-{[3-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

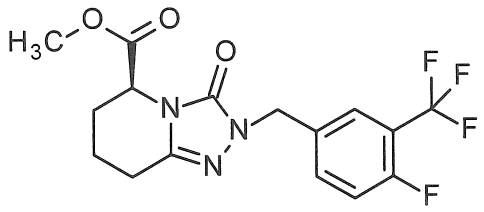


Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (150 mg, 761 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (273 mg, 837 µmol) và 3-clo-2-(clometyl)-4-(triflometyl)pyridin hydroclorua (532 mg, 40% purity, 799 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 137 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

Chất trung gian 248

Metyl (5S)-2-[4-flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

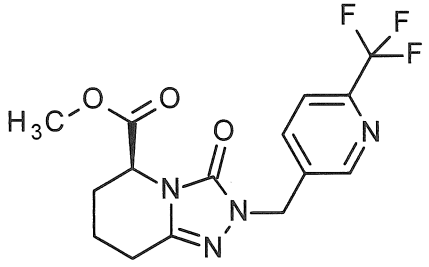


Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (826 mg, 2,54 mmol) và 4-(bromometyl)-1-flo-2-(triflometyl)benzen (287 mg, 1,12 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 370 mg (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

Chất trung gian 249

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



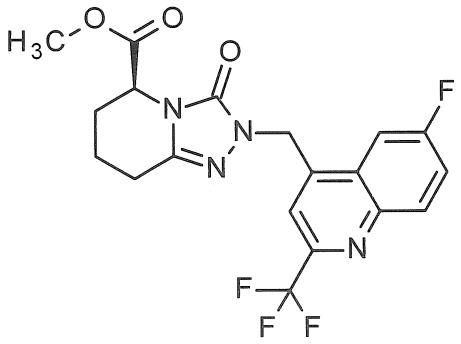
Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (400 mg, 2,03 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (991 mg, 3,04 mmol) và 5-(bromometyl)-2-(triflometyl)pyridin (511 mg, 2,13 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô

qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 622 mg (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

Chất trung gian 250

Metyl (5S)-2-{[6-flo-2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

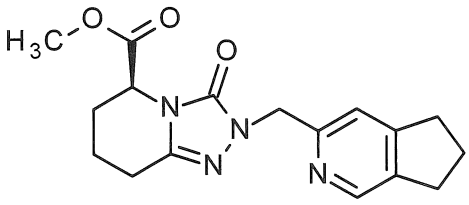


Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (200 mg, 1,01 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril. Xezi carbonat (826 mg, 2,54 mmol) và 4-(clometyl)-6-flo-2-(triflometyl)quinoline (453 mg, độ tinh khiết 62%, 1,06 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 59,0 mg (14% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m /z = 425 [M +H]$^+$

Chất trung gian 251

Metyl (5S)-2-(6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-3-ylmetyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



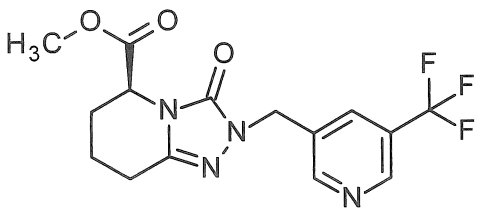
Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (85,5 mg, 433 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (353 mg, 1,08

mmol) và 3-(clometyl)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin hydroclorua (115 mg, 563 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và trong điều kiện hồi lưu thêm 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 106 mg (độ tinh khiết 90%, 67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 329 [M +H]$^+$

Chất trung gian 252

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

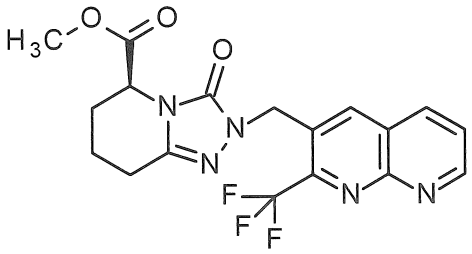


Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (90,0 mg, 456 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (372 mg, 1,14 mmol) và 3-(clometyl)-5-(triflometyl)pyridin (116 mg, 593 µmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ, ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 40,9 mg (25% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

Chất trung gian 253

Metyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



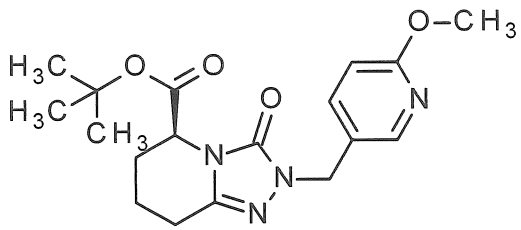
Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (28,3 mg, 143 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (187 mg, 574 µmol) và 3-(clometyl)-2-(triflometyl)-1,8-naphthyridine (46,0 mg, 187 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 9,70 mg (17% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,26), 0,008 (1,74), 1,572 (0,46), 1,832 (0,55), 1,843 (0,53), 1,857 (0,48), 1,867 (0,48), 2,111 (0,58), 2,135 (1,21), 2,144 (0,85), 2,152 (0,66), 2,164 (0,53), 2,172 (0,55), 2,179 (0,48), 2,327 (0,61), 2,366 (0,52), 2,523 (2,03), 2,561 (0,52), 2,589 (0,90), 2,604 (0,78), 2,616 (0,79), 2,630 (0,66), 2,656 (0,65), 2,667 (1,51), 2,679 (0,84), 2,709 (0,92), 3,732 (16,00), 4,672 (1,05), 4,682 (1,15), 4,688 (1,44), 4,697 (1,01), 5,239 (5,10), 7,818 (1,42), 7,828 (1,44), 7,838 (1,45), 7,849 (1,49), 8,434 (3,29), 8,583 (1,49), 8,588 (1,59), 8,604 (1,46), 8,609 (1,43), 9,248 (1,43), 9,253 (1,53), 9,258 (1,53), 9,263 (1,42).

Chất trung gian 254

Tert-butyl (5S)-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



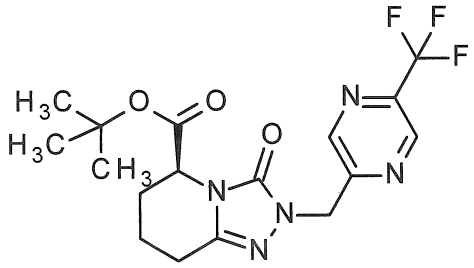
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (1,33 g, 5,55 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (30 ml). Xezi carbonat (4,52 g, 13,9 mmol), 5-(clometyl)-2-metoxypyridin (963 mg, 6,11 mmol) và natri iodua (5,00 mg, 0,03 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong 4 ngày, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: xyclohexan/etyl axetat gradient). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 751 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,385 (16,00), 2,048 (0,54), 2,058 (0,48), 2,525 (0,41), 3,825 (6,81), 4,424 (0,60), 4,791 (2,68), 6,785 (0,78), 6,807 (0,84), 7,574 (0,51), 7,580 (0,52), 7,595 (0,49), 7,602 (0,50), 8,074 (0,67), 8,080 (0,65).

Chất trung gian 255

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)pyrazin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



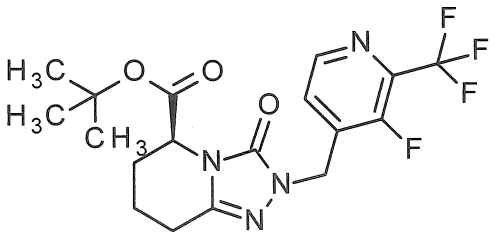
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (4,1 ml). Xezi carbonat (1,02 g, 3,13 mmol) và 2-(clometyl)-5-(triflometyl)pyrazine (259 mg, 1,32 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm

khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 111 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,83 phút; MS (ESIneg): m /z = 457 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 256

Tert-butyl (5S)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

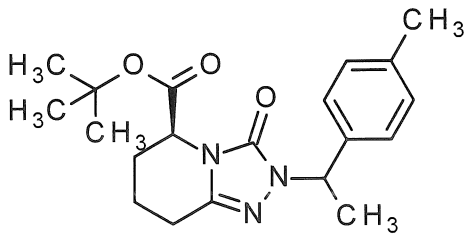


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (970 mg, 4,05 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (20 ml). Xezi carbonat (3,30 g, 10,1 mmol) và 4-(clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin (978 mg, độ tinh khiết 93%, 4,26 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ và stirring qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 1,37 g (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,92 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

Chất trung gian 257

Tert-butyl (5S)-2-[(1RS)-1-(4-metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 2 chất đồng phân)



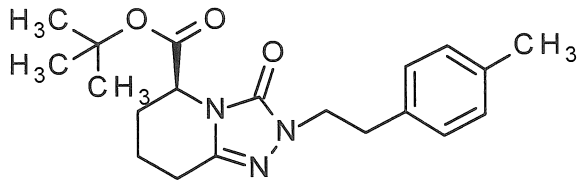
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (200 mg, 836 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,5 ml). Xezi carbonat (681 mg, 2,09 mmol) và 1-[(1RS)-1-cloetyl]-4-metylbenzen (142 mg, 919 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 69,8 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,322 (0,75), 1,341 (16,00), 1,587 (2,31), 1,605 (2,28), 2,048 (0,49), 2,059 (0,49), 2,266 (4,00), 2,518 (0,52), 4,407 (0,57), 5,271 (0,49), 5,288 (0,48), 7,111 (0,75), 7,131 (1,46), 7,173 (1,69), 7,193 (0,87).

Chất trung gian 258

Tert-butyl (5S)-2-[2-(4-metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



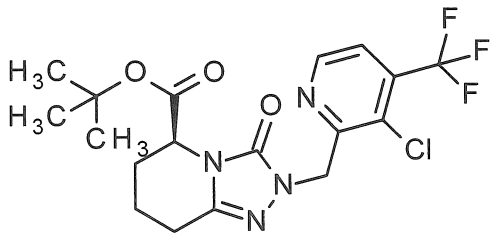
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (250 mg, 1,04 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Xezi carbonat (851 mg, 2,61 mmol) và 1-(2-bromoetyl)-4-metylbenzen (180 µl, 1,1 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 238 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,394 (16,00), 2,041 (0,53), 2,051 (0,48), 2,255 (4,71), 2,864 (0,59), 2,883 (1,12), 2,902 (0,64), 3,778 (0,43), 3,783 (0,44), 3,796 (0,81), 3,803 (0,81), 4,373 (0,59), 7,089 (6,23).

Chất trung gian 259

Tert-butyl (5S)-2-{[3-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

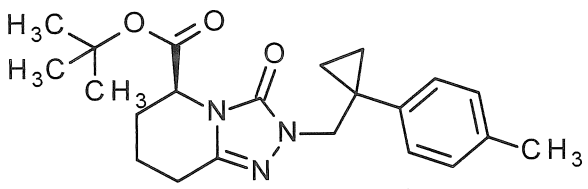


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (991 mg, 4,14 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (19 ml). Xezi carbonat (1,48 g, 4,55 mmol) và 3-clo-2-(clometyl)-4-(triflometyl)pyridin (1,00 g, 4,35 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được trộn trong điều kiện hồi lưu với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 794 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 260

Tert-butyl (5S)-2-{[1-(4-metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (120 mg, 500 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (408 mg, 1,25 mmol) và 1-[1-(bromometyl)xyclopropyl]-4-metylbenzen (124 mg, 550 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

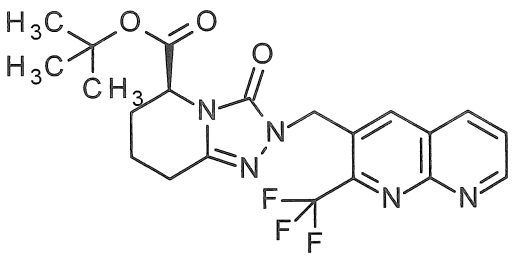
phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 167 mg (độ tinh khiết 90%, 78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,752 (0,63), 0,772 (0,71), 0,977 (1,55), 1,157 (0,59), 1,175 (1,19), 1,192 (0,62), 1,344 (1,25), 1,378 (16,00), 1,405 (1,99), 1,417 (0,84), 1,988 (2,18), 2,016 (0,51), 2,027 (0,54), 2,037 (0,43), 2,232 (4,19), 2,249 (0,42), 2,519 (0,47), 3,755 (0,54), 3,792 (0,96), 3,866 (1,00), 3,902 (0,51), 4,020 (0,51), 4,038 (0,51), 4,322 (0,42), 4,333 (0,42), 4,337 (0,59), 4,347 (0,44), 7,025 (0,89), 7,045 (1,39), 7,119 (1,76), 7,139 (1,14).

Chất trung gian 261

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (208 mg, 868 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (20 ml). Xezi carbonat (1,13 g, 3,47 mmol) và 3-(clometyl)-2-(triflometyl)-1,8-naphthyridine (278 mg, 1,13 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong 48 giờ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 146 mg (38% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

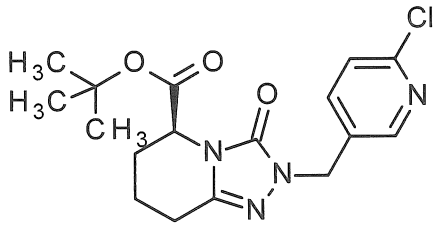
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,65 phút; MS (ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,421 (16,00), 2,113 (0,64), 2,125 (0,64), 2,665 (0,41), 4,520 (0,73), 5,235 (1,07), 7,820 (0,54), 7,830 (0,56), 7,840 (0,56), 7,851 (0,57),

8,449 (1,25), 8,564 (0,56), 8,569 (0,57), 8,585 (0,55), 8,589 (0,52), 9,245 (0,61), 9,250 (0,64), 9,256 (0,63), 9,261 (0,57).

Chất trung gian 262

Tert-butyl (5S)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

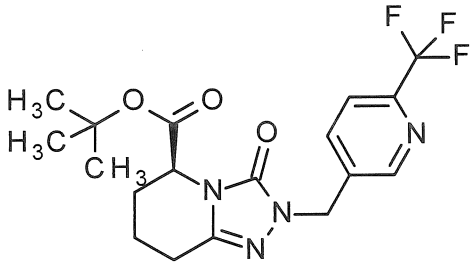


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (552 mg, 2,31 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (11 ml). Xezi carbonat (1,13 g, 3,46 mmol) và 5-(bromometyl)-2-clopyridin (500 mg, 2,42 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 509 mg (độ tinh khiết 93%, 56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

Chất trung gian 263

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



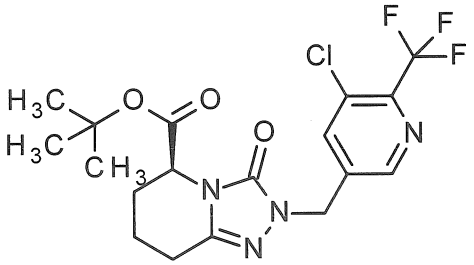
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (1,00 g, 4,18 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (21 ml). Xezi carbonat (2,04 g, 6,27 mmol) và 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin (858 mg, 4,39 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl

axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 1,71 g (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

Chất trung gian 264

Tert-butyl (5S)-2-{[5-clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

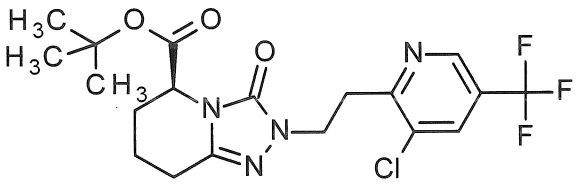


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (163 mg, 682 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (555 mg, 1,70 mmol) và 3-clo-5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin (549 mg, độ tinh khiết 30%, 716 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 156 mg (độ tinh khiết 72%, 38% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 265

Tert-butyl (5S)-2-{2-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



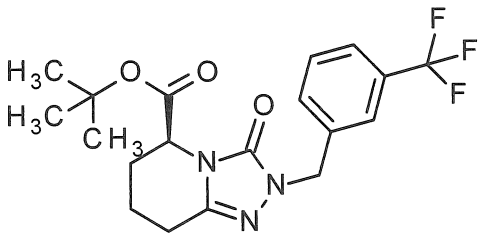
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (95,0 mg, 397 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (323 mg, 992 µmol) và 3-clo-2-(2-cloetyl)-5-(triflometyl)pyridin (113 mg, độ tinh khiết 94%, 437 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 74,5 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,40), 0,008 (1,82), 1,389 (16,00), 2,034 (0,55), 2,619 (0,43), 2,669 (0,51), 4,058 (0,75), 4,077 (1,16), 4,094 (0,66), 4,361 (0,59), 8,407 (0,85), 8,871 (0,84).

Chất trung gian 266

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



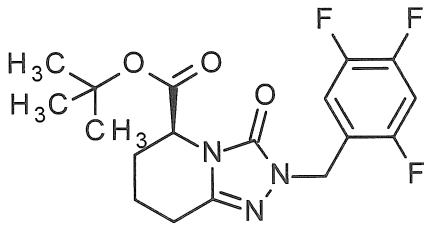
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (400 mg, 1,67 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (817 mg, 2,51 mmol) và 1-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzen (420 mg, 1,76 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 581 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,69), 0,008 (0,57), 1,384 (16,00), 1,400 (0,78), 2,068 (0,55), 2,077 (0,49), 2,523 (0,41), 4,460 (0,57), 4,949 (1,19), 4,965 (1,15), 7,558 (0,62), 7,575 (0,40), 7,594 (0,64), 7,629 (0,79), 7,652 (0,50).

Chất trung gian 267

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



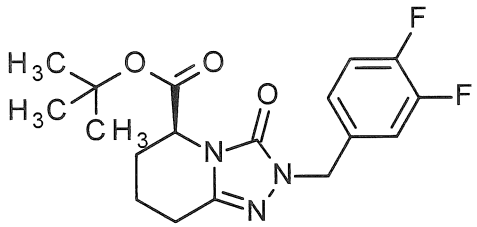
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (400 mg, 1,67 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (572 mg, 1,76 mmol) và 1-(clometyl)-2,4,5-triflobenzen (317 mg, 1,76 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 523 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,87 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,175 (0,64), 1,394 (16,00), 1,988 (1,17), 2,060 (0,65), 2,069 (0,65), 2,072 (0,65), 2,627 (0,44), 4,428 (0,44), 4,442 (0,62), 4,864 (2,33).

Chất trung gian 268

Tert-butyl (5S) 2-(3,4-diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



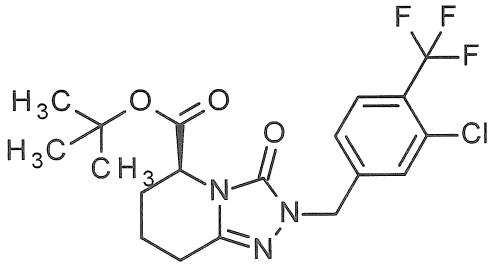
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (500 mg, 2,09 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,70 g, 5,22 mmol) và 4-(bromometyl)-1,2-diflobenzen (454 mg, 2,19 mmol) sau đó được thêm

vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 900 mg (độ tinh khiết 78%, 92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 310 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 269

Tert-butyl (5S)-2-[3-clo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



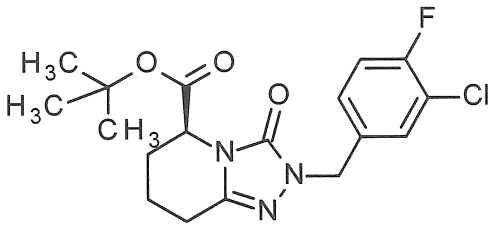
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (400 mg, 1,67 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Xezi carbonat (1,36 g, 4,18 mmol) và 2-clo-4-(clometyl)-1-(triflometyl)benzen (402 mg, 1,76 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 190 mg (26% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 454 [M +Na]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,90), 0,008 (0,82), 1,390 (16,00), 2,075 (0,55), 4,466 (0,60), 4,970 (1,54), 7,404 (0,46), 7,425 (0,49), 7,584 (0,94), 7,844 (0,81), 7,865 (0,75).

Chất trung gian 270

Tert-butyl (5S)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

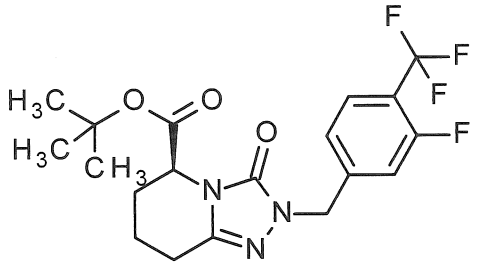


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (500 mg, 2,09 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,70 g, 5,22 mmol) và 4-(bromometyl)-2-clo-1-flobenzen (490 mg, 2,19 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 600 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

Chất trung gian 271

Tert-butyl (5S)-2-[3-flo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

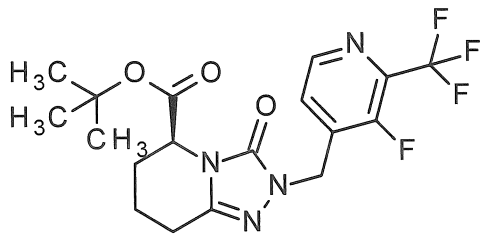


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (500 mg, 2,09 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,70 g, 5,22 mmol) và 4-(clometyl)-2-flo-1-(triflometyl)benzen (466 mg, 2,19 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 707 mg (độ tinh khiết 91%, 74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 272

Tert-butyl (5S)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



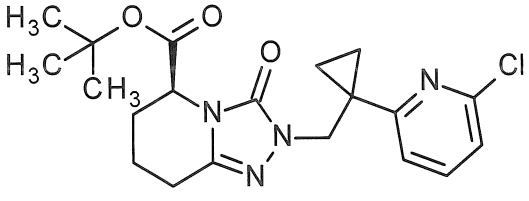
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (371 mg, 1,55 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (7,0 ml). Xezi carbonat (1,11 g, 3,41 mmol) và 4-(clometyl)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin (348 mg, 1,63 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 420 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,228 (0,06), 1,359 (0,10), 1,388 (16,00), 1,471 (0,11), 1,484 (0,16), 1,497 (0,15), 1,506 (0,16), 1,518 (0,17), 1,531 (0,12), 1,545 (0,15), 1,815 (0,19), 1,825 (0,18), 1,837 (0,16), 1,849 (0,16), 2,068 (0,55), 2,081 (0,45), 2,106 (0,17), 2,114 (0,16), 2,322 (0,04), 2,361 (0,04), 2,568 (0,26), 2,581 (0,27), 2,595 (0,21), 2,630 (0,21), 2,641 (0,36), 2,653 (0,23), 2,672 (0,13), 2,683 (0,17), 2,695 (0,09), 4,447 (0,39), 4,461 (0,60), 4,471 (0,37), 4,942 (0,11), 5,083 (2,35), 7,596 (0,35), 7,609 (0,64), 7,622 (0,35), 8,566 (0,73), 8,578 (0,71).

Chất trung gian 273

Tert-butyl (5S)-2-{[1-(6-clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



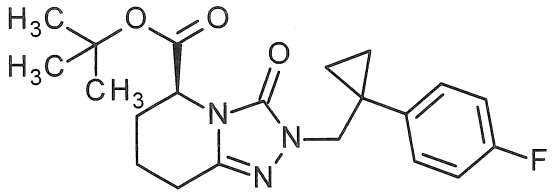
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (129 mg, 541 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (441 mg, 1,35 mmol) và 2-[1-(bromometyl)xyclopropyl]-6-clopyridin (140 mg, 568 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 224 mg (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,157 (2,03), 1,161 (1,97), 1,175 (3,58), 1,192 (1,29), 1,253 (0,99), 1,331 (0,71), 1,376 (16,00), 1,406 (3,62), 1,988 (4,27), 2,023 (0,56), 2,036 (0,59), 2,046 (0,41), 2,520 (0,43), 4,020 (0,99), 4,038 (1,01), 4,056 (0,41), 4,096 (2,12), 4,388 (0,40), 4,393 (0,56), 7,245 (0,76), 7,265 (0,83), 7,606 (0,68), 7,625 (0,99), 7,696 (0,72), 7,715 (1,13), 7,735 (0,49).

Chất trung gian 274

Tert-butyl (5S)-2-{[1-(4-flophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

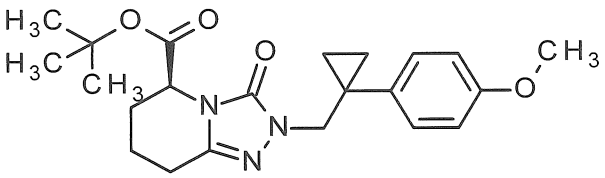


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (344 mg, 1,44 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,17 g, 3,59 mmol) và 1-[1-(bromometyl)xyclopropyl]-4-flobenzen (346 mg, 1,51 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 557 mg (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 388 [M +H]$^+$

Chất trung gian 275

Tert-butyl (5S)-2-{[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



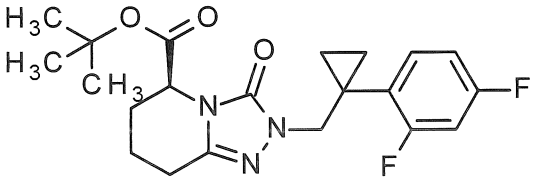
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (172 mg, 717 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (4,8 ml). Xezi carbonat (584 mg, 1,79 mmol) và 1-[1-(bromometyl)xyclopropyl]-4-metoxybenzen (190 mg, 789 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 222 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,95 phút; MS (ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,699 (0,14), 0,724 (0,72), 0,743 (0,79), 0,766 (0,18), 0,839 (0,08), 0,931 (0,17), 0,949 (1,72), 0,971 (0,15), 1,219 (0,07), 1,354 (1,10), 1,380 (16,00), 1,512 (0,20), 1,537 (0,16), 1,780 (0,22), 1,802 (0,20), 1,814 (0,20), 2,019 (0,54), 2,030 (0,56), 2,040 (0,39), 2,327 (0,07), 2,469 (0,14), 2,525 (0,43), 2,595 (0,25), 2,606 (0,42), 2,618 (0,25), 2,637 (0,15), 2,648 (0,21), 2,660 (0,13), 2,709 (0,06), 3,698 (6,61), 3,711 (0,51), 3,726 (0,56), 3,762 (1,00), 3,831 (1,00), 3,867 (0,53), 4,286 (0,06), 4,319 (0,40), 4,334 (0,59), 4,344 (0,39), 6,776 (1,42), 6,798 (1,61), 6,818 (0,10), 6,840 (0,10), 7,142 (1,66), 7,163 (1,47), 7,227 (0,10), 7,248 (0,09).

Chất trung gian 276

Tert-butyl (5S)-2-{[1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



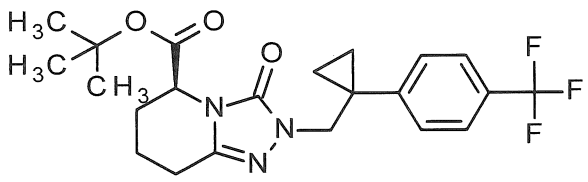
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (313 mg, 1,31 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,7 ml). Xezi carbonat (1,06 g, 3,27 mmol) và 1-[1-(bromometyl)xyclopropyl]-2,4-diflobenzen (355 mg, 1,44 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 256 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,38 phút; MS (ESIpos): m /z = 350 [M -tBu]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,007 (0,24), 0,747 (0,38), 0,759 (1,23), 0,774 (0,45), 0,996 (0,45), 1,007 (1,20), 1,023 (0,37), 1,375 (16,00), 1,466 (0,16), 1,501 (0,17), 1,527 (0,11), 1,764 (0,19), 1,786 (0,17), 1,798 (0,16), 2,005 (0,56), 2,016 (0,45), 2,433 (0,12), 2,448 (0,15), 2,460 (0,14), 2,475 (0,36), 2,563 (0,22), 2,575 (0,38), 2,586 (0,22), 2,605 (0,13), 2,616 (0,19), 3,707 (0,32), 3,743 (1,13), 3,765 (1,16), 3,801 (0,32), 4,278 (0,39), 4,293 (0,62), 4,303 (0,37), 6,882 (0,18), 6,898 (0,37), 6,903 (0,38), 6,918 (0,20), 6,924 (0,21), 7,082 (0,23), 7,089 (0,24), 7,111 (0,34), 7,133 (0,26), 7,138 (0,45), 7,160 (0,46), 7,177 (0,46), 7,198 (0,21).

Chất trung gian 277

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-({1-[4-(triflometyl)phenyl]xyclopropyl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



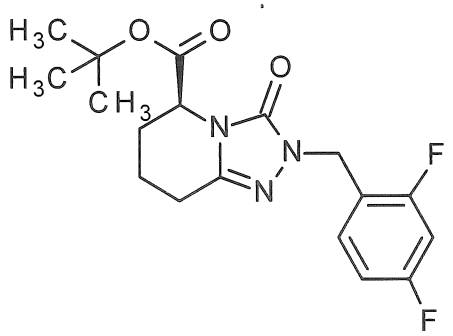
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (80,4 mg, 336 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (274 mg, 840 µmol) và 1-[1-(bromometyl)xyclopropyl]-4-(triflometyl)benzen (110 mg, độ tinh khiết 94%, 370 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được

cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 113 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M -tBu]$^+$

Chất trung gian 278

Tert-butyl (5S) 2-(2,4-diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

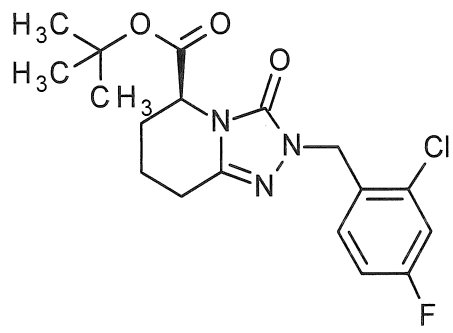


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Xezi carbonat (1,02 g, 3,13 mmol) và 1-(clometyl)-2,4-diflobenzen (214 mg, 1,32 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 423 mg (92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

Chất trung gian 279

Tert-butyl (5S)-2-(2-clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

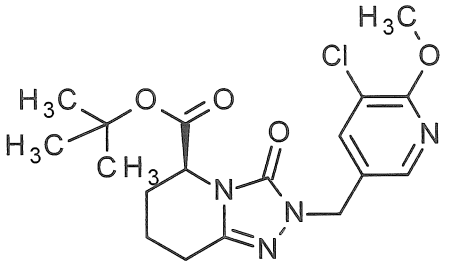


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (250 mg, 1,04 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (851 mg, 2,61 mmol) và 1-(bromometyl)-2-clo-4-flobenzen (245 mg, 1,10 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Thu được 370 mg (88% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 326 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 280

Tert-butyl (5S)-2-[(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

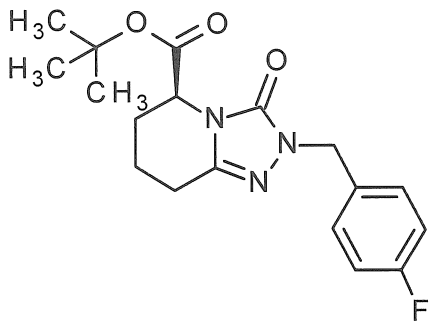


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (664 mg, 2,78 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,36 g, 4,17 mmol) và 3-clo-5-(clometyl)-2-metoxypyridin (560 mg, 2,92 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 718 mg (độ tinh khiết 90%, 59% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

Chất trung gian 281

Tert-butyl (5S) 2-(4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



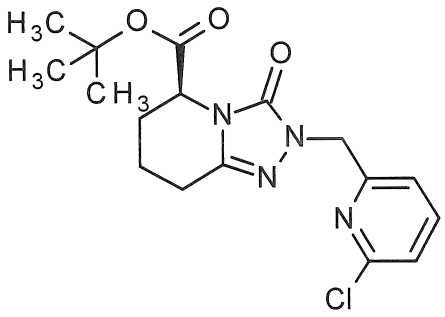
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (250 mg, 1,04 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,0 ml). Xezi carbonat (851 mg, 2,61 mmol) và 1-(bromometyl)-4-flobenzen (207 mg, 1,10 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 299 mg (82% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,334 (0,45), 1,392 (16,00), 2,057 (0,50), 2,067 (0,46), 2,073 (0,41), 4,435 (0,57), 4,823 (2,34), 7,143 (0,57), 7,165 (1,32), 7,188 (0,83), 7,276 (0,70), 7,290 (0,77), 7,298 (0,62), 7,312 (0,51).

Chất trung gian 282

Tert-butyl (5S)-2-[(6-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (266 mg, 1,11 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (904 mg, 2,77 mmol) và 2-clo-6-(clometyl)pyridin (189 mg, 1,17 mmol) sau đó được thêm vào.

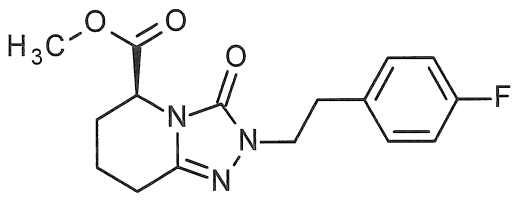
Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 372 mg (92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,65 phút; MS (ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,009 (0,09), 0,007 (0,09), 0,786 (0,01), 0,805 (0,03), 0,828 (0,02), 0,846 (0,04), 0,865 (0,02), 1,139 (0,04), 1,156 (0,65), 1,174 (1,28), 1,191 (0,66), 1,248 (0,07), 1,372 (0,24), 1,409 (16,00), 1,456 (0,05), 1,469 (0,08), 1,482 (0,12), 1,495 (0,17), 1,507 (0,16), 1,517 (0,17), 1,529 (0,18), 1,542 (0,13), 1,556 (0,10), 1,566 (0,12), 1,823 (0,21), 1,832 (0,19), 1,844 (0,18), 1,856 (0,17), 1,867 (0,13), 1,987 (2,34), 2,044 (0,07), 2,055 (0,08), 2,072 (0,92), 2,081 (0,55), 2,090 (0,52), 2,098 (0,37), 2,109 (0,21), 2,116 (0,19), 2,124 (0,17), 2,136 (0,06), 2,145 (0,05), 2,152 (0,05), 2,160 (0,04), 2,327 (0,02), 2,365 (0,02), 2,573 (0,27), 2,585 (0,28), 2,599 (0,22), 2,630 (0,22), 2,641 (0,38), 2,653 (0,24), 2,672 (0,13), 2,683 (0,18), 2,695 (0,10), 2,808 (0,01), 4,002 (0,19), 4,020 (0,56), 4,037 (0,55), 4,055 (0,18), 4,451 (0,39), 4,461 (0,41), 4,465 (0,58), 4,475 (0,38), 4,737 (0,02), 4,771 (0,08), 4,872 (0,06), 4,915 (2,29), 4,957 (0,06), 5,154 (0,03), 5,169 (0,03), 5,392 (0,02), 5,405 (0,02), 7,163 (0,72), 7,182 (0,77), 7,332 (0,02), 7,350 (0,02), 7,437 (0,62), 7,456 (0,69), 7,482 (0,03), 7,502 (0,03), 7,515 (0,01), 7,558 (0,01), 7,577 (0,01), 7,842 (0,58), 7,861 (1,02), 7,881 (0,51), 7,904 (0,03), 7,918 (0,02).

Chất trung gian 283

Metyl (5S)-2-[2-(4-flophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Metyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (224 mg, 1,13 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (8,0 ml). Xezi carbonat (923 mg, 2,83 mmol) và 1-(2-cloetyl)-4-flobenzen (189 mg, 1,19 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ

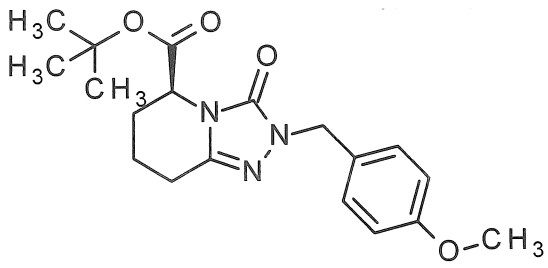
kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 221 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 320 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,81), -0,008 (16,00), 0,008 (13,92), 0,146 (1,74), 1,157 (0,60), 1,175 (1,34), 1,193 (0,74), 1,988 (2,48), 2,073 (0,80), 2,328 (1,81), 2,366 (1,21), 2,523 (5,29), 2,602 (0,54), 2,670 (1,94), 2,710 (1,27), 2,910 (0,54), 2,929 (0,87), 2,947 (0,54), 3,677 (5,42), 3,687 (1,41), 3,808 (0,67), 3,826 (1,00), 3,844 (0,60), 4,021 (0,60), 4,038 (0,60), 4,533 (0,47), 7,067 (0,47), 7,090 (1,14), 7,112 (0,74), 7,208 (0,67), 7,222 (0,74), 7,243 (0,54).

Chất trung gian 284

Tert-butyl (5S) 2-(4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

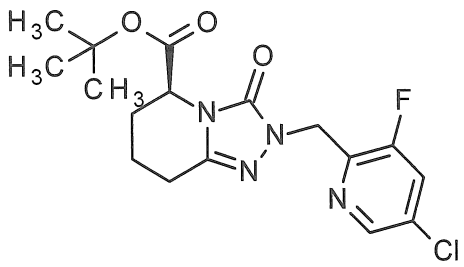


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (100 mg, 418 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (4,0 ml). Xezi carbonat (272 mg, 836 µmol) và 1-(bromometyl)-4-metoxybenzen (88,2 mg, 439 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 129 mg (độ tinh khiết 90%, 77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,21 phút; MS (ESIpos): m /z = 304 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 285

Tert-butyl (5S)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

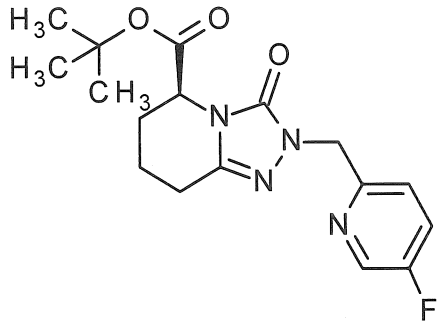


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (12 ml, 230 mmol). Xezi carbonat (817 mg, 2,51 mmol) và 5-clo-2-(clometyl)-3-flopyridin (237 mg, 1,32 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 465 mg (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

Chất trung gian 286

Tert-butyl (5S)-2-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



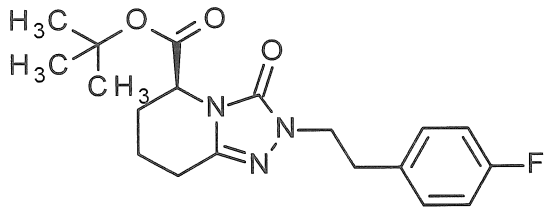
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (275 mg, 1,15 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (936 mg, 2,87 mmol) và 2-(clometyl)-5-flopyridin hydroclorua (220 mg, 1,21 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 345 mg (83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 349 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,156 (0,20), 1,174 (0,36), 1,191 (0,20), 1,353 (0,26), 1,408 (16,00), 1,487 (0,22), 1,499 (0,22), 1,510 (0,24), 1,521 (0,25), 1,534 (0,19), 1,814 (0,28), 1,824 (0,28), 1,836 (0,24), 1,847 (0,24), 1,858 (0,18), 1,987 (0,66), 2,049 (0,18), 2,072 (0,93), 2,083 (0,69), 2,107 (0,24), 2,115 (0,20), 2,557 (0,30), 2,570 (0,30), 2,584 (0,24), 2,617 (0,29), 2,628 (0,49), 2,639 (0,29), 2,670 (0,26), 4,440 (0,45), 4,453 (0,67), 4,465 (0,42), 4,928 (1,68), 4,934 (1,63), 7,255 (0,43), 7,266 (0,44), 7,277 (0,49), 7,288 (0,46), 7,701 (0,26), 7,708 (0,25), 7,723 (0,49), 7,730 (0,47), 7,745 (0,24), 7,752 (0,24), 8,513 (0,78), 8,519 (0,73).

Chất trung gian 287

Tert-butyl (5S)-2-[2-(4-flophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



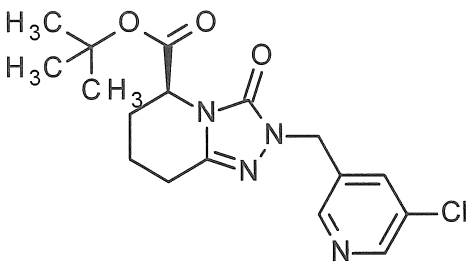
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (250 mg, 1,04 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (851 mg, 2,61 mmol) và 1-(2-bromoetyl)-4-flobenzen (223 mg, 1,10 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 340 mg (83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,364 (0,43), 1,391 (16,00), 1,406 (2,02), 1,414 (0,60), 2,039 (0,72), 2,049 (0,64), 2,638 (0,44), 2,909 (0,64), 2,927 (1,21), 2,946 (0,68), 3,807 (0,87), 3,825 (1,29), 3,843 (0,76), 4,352 (0,47), 4,366 (0,64), 4,376 (0,41), 7,062 (0,61), 7,084 (1,28), 7,106 (0,77), 7,219 (0,78), 7,233 (0,93), 7,240 (0,73), 7,254 (0,57).

Chất trung gian 288

Tert-butyl (5S)-2-[(5-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

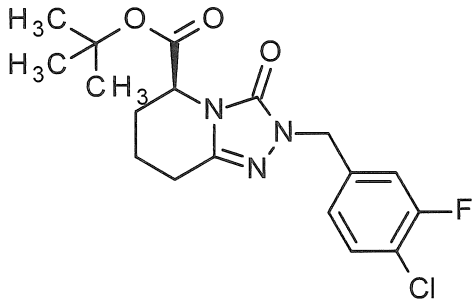


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,02 g, 3,13 mmol) và 3-clo-5-(clometyl)pyridin (213 mg, 1,32 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được trộn lại với 3-clo-5-(clometyl)pyridin (213 mg, 1,32 mmol) và được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 450 mg (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,84 phút; MS (ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

Chất trung gian 289

Tert-butyl (5S)-2-(4-clo-3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



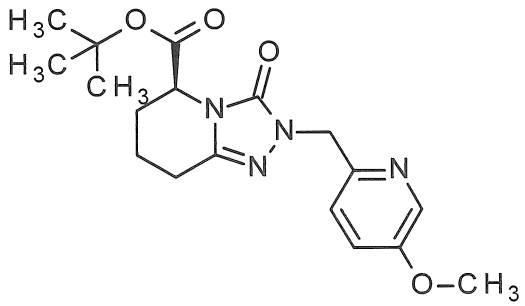
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (449 mg, 1,38 mmol) và 4-(bromometyl)-1-clo-2-flobenzen (294 mg, 1,32 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 363 mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 8): R_t = 3,17 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

Chất trung gian 290

Tert-butyl (5S)-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

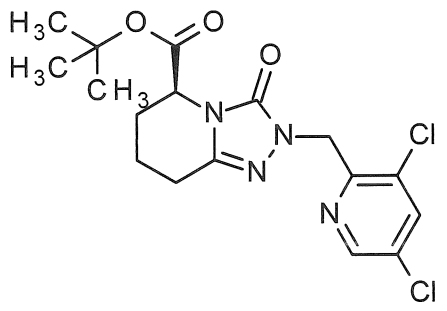


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (200 mg, 836 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (1,3 ml). Xezi carbonat (545 mg, 1,67 mmol) và 2-(clometyl)-5-metoxypyridin (138 mg, 878 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 196 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

Chất trung gian 291

Tert-butyl (5S)-2-[(3,5-diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

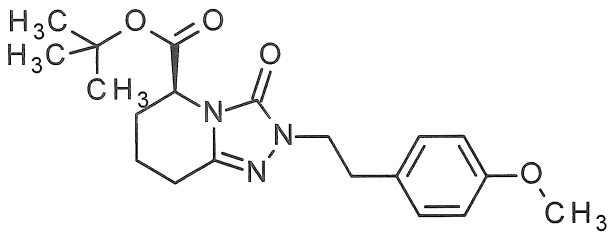


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (449 mg, 1,38 mmol) và 3,5-diclo-2-(clometyl)pyridin (271 mg, 1,38 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 260 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,93 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

Chất trung gian 292

Tert-butyl (5S)-2-[2-(4-metoxyphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



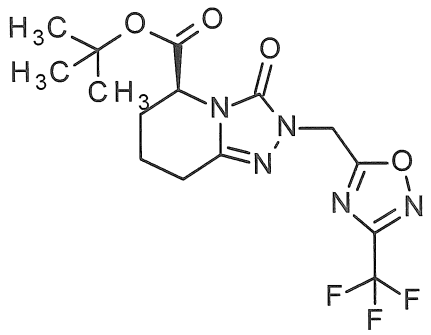
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (250 mg, 1,04 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (851 mg, 2,61 mmol) và 1-(2-bromoetyl)-4-metoxybenzen (170 µl, 1,1 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 369 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,395 (16,00), 1,405 (1,18), 1,417 (0,64), 2,043 (0,56), 2,052 (0,51), 2,844 (0,59), 2,863 (1,09), 2,882 (0,63), 3,713 (6,85), 3,727 (0,83), 3,764 (0,44), 3,768 (0,48), 3,781 (0,80), 3,788 (0,83), 3,801 (0,41), 4,359 (0,41), 4,373 (0,62), 6,827 (1,37), 6,848 (1,63), 7,113 (1,43), 7,135 (1,23).

Chất trung gian 293

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

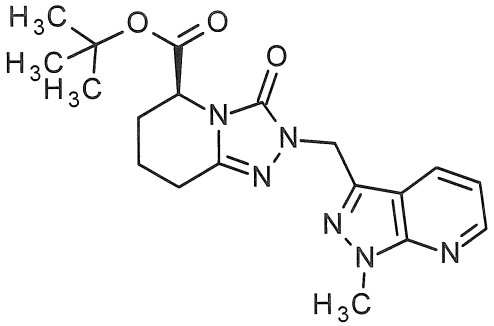


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml), và xezi carbonat (1,02 g, 3,13 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và ở 50°C trong 1 giờ. 5-(Clometyl)-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol (258 mg, độ tinh khiết 95%, 1,32 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 5 giờ và ở nhiệt độ phòng qua đêm. 5-(Clometyl)-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol (94 mg, độ tinh khiết 95%, 0,48 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. 5-(Clometyl)-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol (94 mg, độ tinh khiết 95%, 0,48 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 322 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 334 [M -tBu]$^+$

<u>Chất trung gian 294</u>

Tert-butyl (5S)-2-[(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



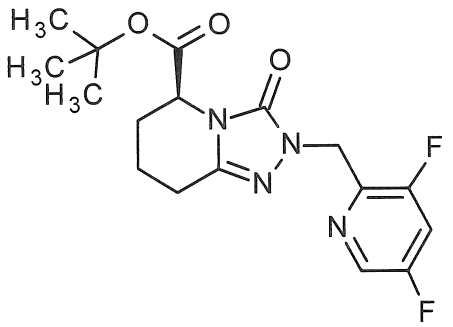
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (199 mg, 833 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (7,0 ml). Xezi carbonat (815 mg, 2,50 mmol) và 3-(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (167 mg, 917 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 203 mg (độ tinh khiết 88%, 56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 385 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (1,19), 1,175 (0,42), 1,372 (16,00), 1,406 (0,56), 1,988 (0,75), 2,033 (0,53), 2,041 (0,56), 2,524 (0,57), 2,579 (0,42), 4,007 (0,86), 4,028 (5,82), 4,433 (0,40), 4,443 (0,43), 4,448 (0,59), 5,124 (1,50), 5,142 (1,48), 7,178 (0,58), 7,189 (0,61), 7,198 (0,64), 7,209 (0,62), 8,193 (0,63), 8,197 (0,64), 8,213 (0,61), 8,217 (0,60), 8,546 (0,68), 8,550 (0,68), 8,557 (0,64), 8,561 (0,60).

Chất trung gian 295

Tert-butyl (5S)-2-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (258 mg, 1,08 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (879 mg, 2,70 mmol) và 2-(clometyl)-3,5-diflopyridin (218 mg, độ tinh khiết 89%, 1,19 mmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, ở 50°C trong 8 giờ và ở nhiệt độ phòng qua đêm, và sau đó nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri

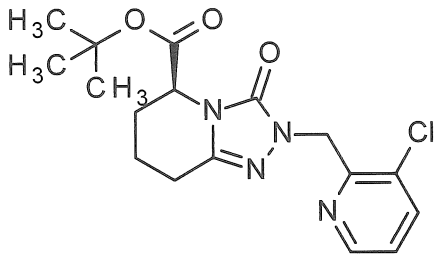
sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 90,1 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 312 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,404 (16,00), 2,048 (0,56), 2,059 (0,56), 2,517 (0,51), 2,588 (0,42), 4,411 (0,42), 4,421 (0,44), 4,426 (0,58), 4,974 (0,83), 4,977 (0,82), 4,989 (0,82), 8,461 (0,78), 8,467 (0,74).

Chất trung gian 296

Tert-butyl (5S)-2-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

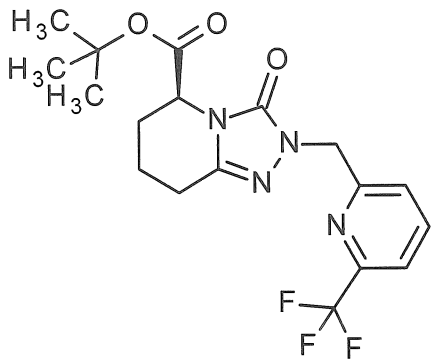


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (352 mg, 1,47 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,20 g, 3,68 mmol) và 3-clo-2-(clometyl)pyridin (262 mg, 1,62 mmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, ở 50°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ phòng qua đêm, và sau đó nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 269 mg (độ tinh khiết 88%, 44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 311 [M +H]$^+$

Chất trung gian 297

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

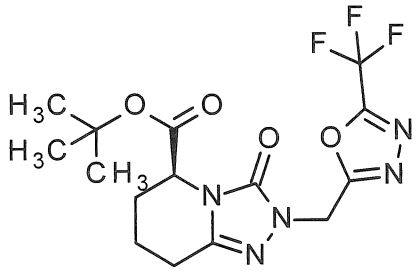


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (176 mg, 737 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml, 95 mmol). Xezi carbonat (601 mg, 1,84 mmol) và 2-(clometyl)-6-(triflometyl)pyridin (159 mg, 811 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 256 mg (độ tinh khiết 88%, 76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

Chất trung gian 298

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



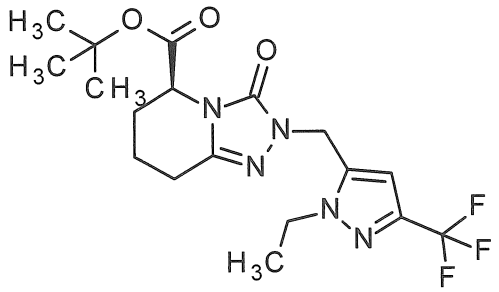
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (817 mg, 2,51 mmol) và 2-(clometyl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol (257 mg, 1,38 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải:

gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 735 mg (66% purity, 99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 334 [M -tBu+H]$^+$

Chất trung gian 299

Tert-butyl (5S)-2-{[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

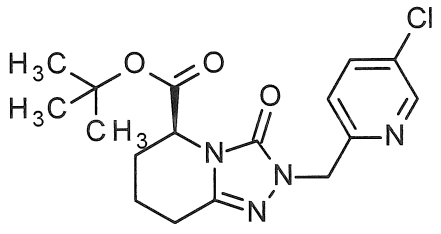


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (174 mg, 725 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (473 mg, 1,45 mmol) và 5-(clometyl)-1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol (170 mg, 798 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 283 mg (độ tinh khiết 89%, 84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,30 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

Chất trung gian 300

Tert-butyl (5S)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



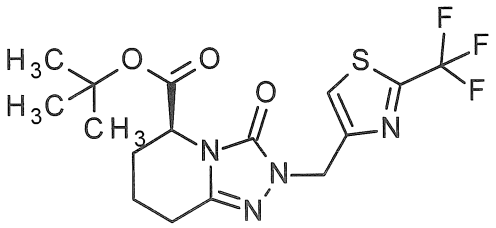
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (817 mg, 2,51 mmol) và 5-clo-2-(clometyl)pyridin (223 mg, 1,38 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl

axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 450 mg (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

Chất trung gian 301

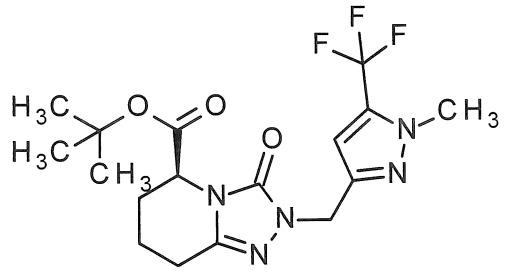
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (300 mg, 1,25 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (817 mg, 2,51 mmol) và 4-(clometyl)-2-(triflometyl)-1,3-thiazol (276 mg, độ tinh khiết 96%, 1,32 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 500 mg (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

Chất trung gian 302

Tert-butyl (5S)-2-{[1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



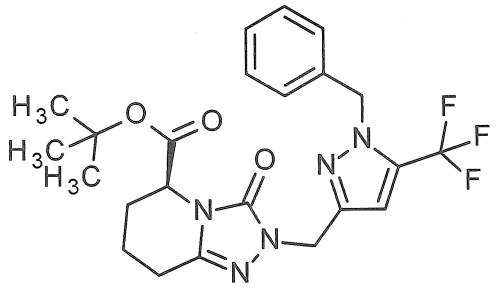
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (234 mg, 978 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (5,0 ml). Xezi carbonat (638 mg, 1,96 mmol) và 3-(clometyl)-1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol (204 mg, 1,03 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 91,0 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 402 [M +H]$^+$

Chất trung gian 303

Tert-butyl (5S)-2-{[1-benzyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

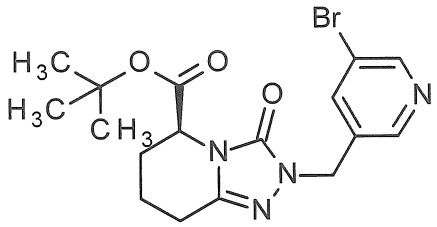


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (548 mg, 2,29 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (20 ml). Xezi carbonat (1,49 g, 4,58 mmol) và 1-benzyl-3-(clometyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol (728 mg, độ tinh khiết 95%, 2,52 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 781 mg (độ tinh khiết 76%, 54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 2,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 478 [M +H]$^+$

Chất trung gian 304

Tert-butyl (5S)-2-[(5-bromopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



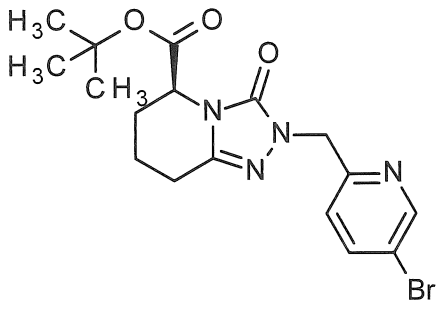
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (396 mg, 1,66 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (6,6 ml). Xezi carbonat (1,08 g, 3,31 mmol) và 3-bromo-5-(clometyl)pyridin (376 mg, 1,82 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 146 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,390 (16,00), 2,066 (0,53), 2,075 (0,53), 2,640 (0,40), 4,458 (0,61), 4,926 (1,27), 4,939 (1,25), 7,915 (0,87), 8,468 (0,83), 8,472 (0,90), 8,643 (0,71), 8,649 (0,75).

Chất trung gian 305

Tert-butyl (5S)-2-[(5-bromopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



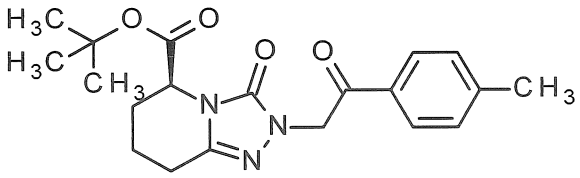
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (309 mg, 1,29 mmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (7,3 ml). Xezi carbonat (1,05 g, 3,23 mmol) và 5-bromo-2-(clometyl)pyridin (347 mg, 1,68 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các

pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 580 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

Chất trung gian 306

Tert-butyl (5S)-2-[2-(4-metylphenyl)-2-oxoetyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

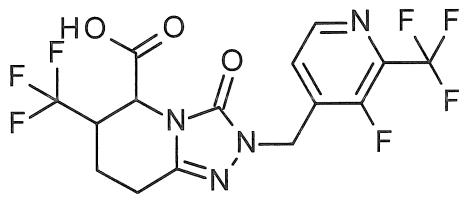


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (645 mg, 2,70 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (17 ml). Xezi carbonat (2,20 g, 6,74 mmol) và 2-clo-1-(4-metylphenyl)ethanone (500 mg, 2,97 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 605 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

Chất trung gian 307

(5RS,6RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

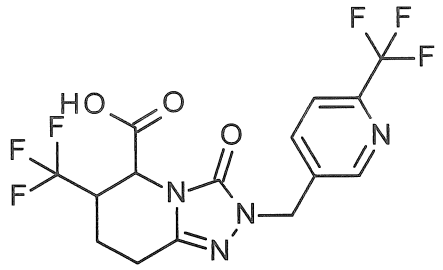


Etyl (5RS,6RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (231 mg, 506 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (48,5 mg, 2,02 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 193 mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,38 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

Chất trung gian 308

(5RS,6RS)-3-Oxo-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,6RS)-3-oxo-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (131 mg, 299 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và lithi hydroxit (28,6 mg, 1,20 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 109 mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

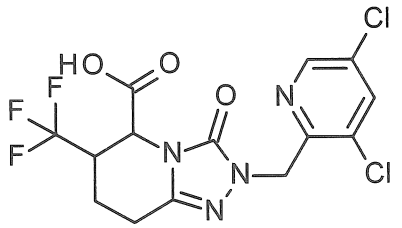
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,95), -0,008 (7,81), 0,008 (7,27), 0,146 (0,98), 1,157 (1,55), 1,169 (1,23), 1,175 (3,42), 1,181 (1,45), 1,192 (1,68), 1,236 (0,82), 1,356 (3,51), 1,908 (0,79), 1,946 (1,11), 1,959 (1,33), 1,973 (1,23), 1,988 (6,67), 2,061

(2,06), 2,075 (2,18), 2,097 (1,36), 2,112 (1,26), 2,183 (0,51), 2,328 (1,08), 2,366 (1,33), 2,523 (3,35), 2,600 (0,82), 2,615 (0,82), 2,642 (1,55), 2,669 (2,28), 2,710 (1,36), 2,747 (1,20), 2,761 (2,34), 2,775 (1,30), 2,791 (0,82), 2,804 (1,26), 2,820 (0,66), 3,428 (1,08), 3,439 (1,33), 3,452 (1,58), 3,463 (1,55), 4,002 (0,47), 4,020 (1,39), 4,038 (1,39), 4,564 (5,69), 4,573 (5,50), 5,015 (1,30), 5,056 (8,73), 5,069 (7,91), 5,109 (1,30), 7,900 (0,66), 7,920 (16,00), 8,646 (5,88).

Chất trung gian 309

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



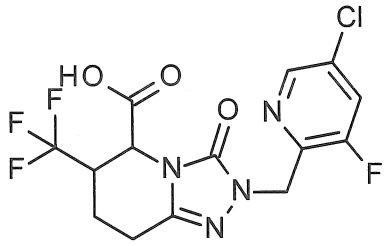
Etyl (5RS,6RS)-2-[(3,5-diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (235 mg, 535 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và lithi hydroxit (51,3 mg, 2,14 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 218 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,94), -0,008 (13,63), 0,008 (8,92), 0,146 (0,97), 1,157 (0,78), 1,169 (0,80), 1,175 (1,72), 1,181 (1,17), 1,192 (0,80), 1,356 (2,55), 1,908 (0,92), 1,950 (0,97), 1,965 (1,08), 1,974 (1,06), 1,988 (3,47), 2,031 (0,62), 2,044 (1,61), 2,058 (1,72), 2,080 (0,97), 2,094 (0,83), 2,327 (0,80), 2,366 (0,85), 2,523 (5,82), 2,574 (0,99), 2,603 (1,33), 2,619 (1,17), 2,643 (0,83), 2,670 (0,94), 2,710 (1,54), 2,728 (1,79), 2,742 (1,06), 2,758 (0,69), 2,773 (1,01), 3,434 (1,08), 3,445 (1,22), 3,456 (1,20), 4,020 (0,64), 4,038 (0,62), 4,529 (4,25), 4,538 (4,11), 5,056 (16,00), 8,253 (3,70), 8,258 (3,91), 8,553 (4,30), 8,558 (4,14), 13,919 (0,46).

Chất trung gian 310

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

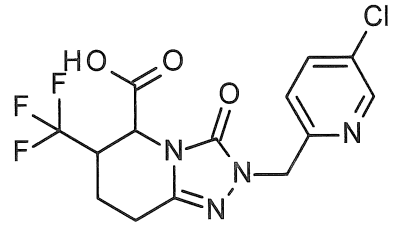


Etyl (5RS,6RS)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (235 mg, 556 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (53,2 mg, 2,22 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 202 mg (92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,17 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

Chất trung gian 311

(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



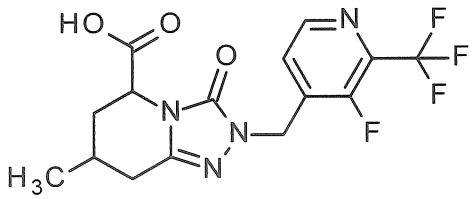
Etyl (5RS,6RS)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (150 mg, 371 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (35,5 mg, 1,48 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và

sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 139 mg (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

Chất trung gian 312

(5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



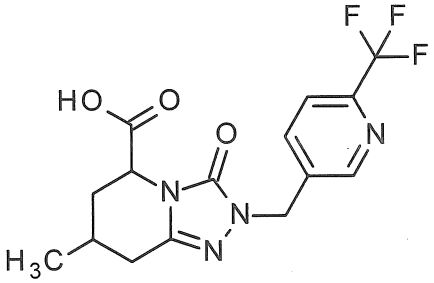
Tert-butyl (5RS,7RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (375 mg, 870 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,3 ml, 17 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 422 mg (độ tinh khiết 90%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,49), -0,008 (6,45), 0,008 (2,97), 0,146 (0,43), 1,022 (14,53), 1,039 (14,32), 1,111 (1,07), 1,354 (5,64), 1,385 (0,49), 1,410 (10,08), 1,456 (1,36), 1,484 (2,44), 1,511 (1,83), 1,517 (2,24), 1,535 (0,60), 1,544 (1,24), 1,912 (7,07), 1,932 (1,18), 1,939 (1,27), 1,949 (1,28), 1,966 (1,07), 2,195 (2,45), 2,223 (2,20), 2,235 (3,03), 2,263 (3,53), 2,276 (1,56), 2,294 (1,26), 2,309 (1,13), 2,329 (0,54), 2,367 (0,46), 2,524 (3,54), 2,606 (0,40), 2,650 (3,07), 2,671 (1,00), 2,690 (3,64), 2,696 (2,78), 2,711 (0,81), 2,966 (0,44), 2,987 (0,46), 4,316 (2,81), 4,332 (3,28), 4,342 (3,04), 4,358 (2,54), 4,782 (1,33), 4,801 (1,31), 5,070 (16,00), 5,092 (1,30), 5,134 (3,28), 5,153 (2,60), 5,195 (0,93), 5,535 (0,63), 5,754 (1,36), 6,149 (1,64), 7,567 (0,74), 7,580 (1,34), 7,599 (2,58), 7,612 (4,55), 7,625 (2,75), 8,548 (1,57), 8,564 (5,45), 8,576 (5,15).

Chất trung gian 313

(5RS,7RS)-7-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



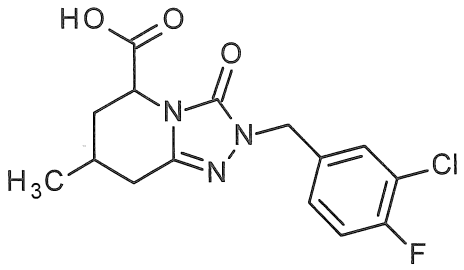
Tert-butyl (5RS,7RS)-7-metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (274 mg, 664 µmol) được hòa tan trong diclometan (8,0 ml), và axit trifloaxetic (1,0 ml, 13 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 438 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,66 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,46), 0,008 (3,92), 0,146 (0,46), 1,016 (14,93), 1,032 (15,11), 1,111 (1,31), 1,337 (0,57), 1,407 (2,26), 1,444 (1,19), 1,471 (2,41), 1,504 (2,44), 1,532 (1,43), 1,833 (0,54), 1,904 (7,33), 1,927 (1,28), 1,937 (1,34), 1,988 (0,61), 2,073 (0,93), 2,181 (2,59), 2,209 (2,18), 2,222 (3,05), 2,250 (3,80), 2,266 (1,58), 2,283 (1,37), 2,298 (1,24), 2,329 (0,52), 2,367 (0,47), 2,524 (3,38), 2,638 (2,93), 2,642 (2,91), 2,677 (2,32), 2,684 (2,91), 2,711 (0,61), 2,953 (0,46), 2,974 (0,47), 4,306 (2,84), 4,322 (3,29), 4,333 (3,06), 4,348 (2,60), 4,764 (1,36), 4,783 (1,34), 5,016 (16,00), 5,083 (5,43), 5,754 (1,00), 6,132 (2,18), 7,889 (1,01), 7,899 (2,82), 7,909 (3,67), 7,919 (10,17), 7,932 (5,19), 7,936 (5,01), 7,952 (1,48), 8,670 (4,96).

Chất trung gian 314

(5RS,7RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

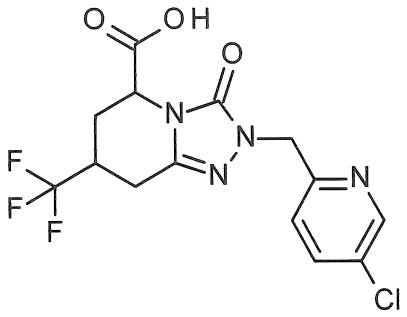


Tert-butyl (5RS,7RS)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (327 mg, 827 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,3 ml, 17 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 465 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 340 [M +H]$^+$

Chất trung gian 315

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,7RS)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

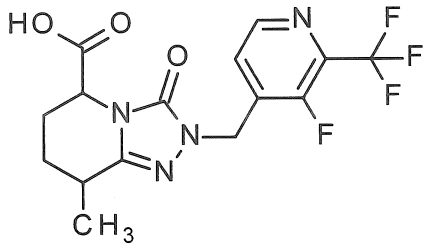
(248 mg, 612 µmol) được hòa tan trong THF (8,0 ml), và natri etoxit (367 mg, 21% theo khối lượng, 1,13 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 20 minutes và ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 206 mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,15 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,11), 0,146 (1,07), 1,157 (1,49), 1,169 (3,71), 1,174 (3,55), 1,192 (1,45), 1,235 (0,59), 1,270 (0,59), 1,356 (1,21), 1,371 (0,50), 1,413 (0,52), 1,801 (0,42), 1,908 (2,00), 1,988 (5,04), 2,244 (0,83), 2,279 (2,20), 2,295 (2,52), 2,308 (3,01), 2,327 (7,89), 2,366 (2,38), 2,675 (2,62), 2,705 (6,74), 2,730 (6,62), 2,879 (0,40), 2,954 (0,93), 2,984 (4,62), 3,012 (3,79), 3,039 (0,65), 4,002 (0,44), 4,020 (1,25), 4,038 (1,19), 4,441 (0,42), 4,701 (5,49), 4,711 (4,94), 4,924 (2,18), 4,946 (2,82), 4,965 (16,00), 4,976 (15,98), 5,016 (2,18), 6,578 (0,50), 7,240 (9,06), 7,261 (9,87), 7,277 (0,95), 7,298 (0,83), 7,911 (5,79), 7,917 (6,17), 7,932 (5,93), 7,938 (6,01), 8,579 (7,32), 8,585 (7,57), 13,685 (0,99).

Chất trung gian 316

(5RS,8RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

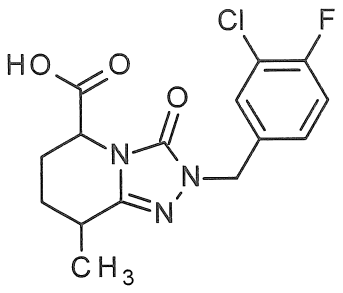


Tert-butyl (5RS,8RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (546 mg, 1,27 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (2,0 ml, 25 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 474 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

Chất trung gian 317

(5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

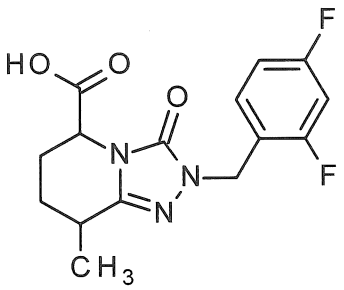


Tert-butyl (5RS,8RS)-2-(3-clo-4-flobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (450 mg, 1,14 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,8 ml, 23 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 470 mg (độ tinh khiết 79%, 96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,41 phút; MS (ESIpos): m /z = 340 [M +H]$^+$

Chất trung gian 318

(5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)

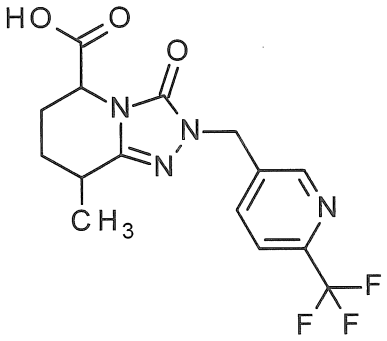


Tert-butyl (5RS,8RS)-2-(2,4-diflobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (400 mg, 1,05 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,6 ml, 21 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 578 mg (độ tinh khiết 87%, 148% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,26 phút; MS (ESIpos): m /z = 324 [M +H]$^+$

Chất trung gian 319

(5RS,8RS)-8-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



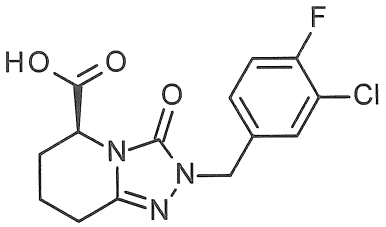
Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (854 mg, 2,07 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (10 ml, 130 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được trộn với nước và diclometan. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 727 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,12), 0,008 (1,76), 1,142 (0,42), 1,175 (15,73), 1,192 (16,00), 1,206 (1,64), 1,228 (2,06), 1,239 (1,49), 1,259 (0,64), 1,270 (0,63), 1,320 (0,68), 1,886 (1,20), 1,898 (1,32), 1,908 (1,05), 1,920 (1,15), 2,106 (0,43), 2,119 (1,06), 2,126 (1,10), 2,135 (1,16), 2,142 (1,21), 2,151 (2,06), 2,162 (3,13), 2,168 (3,21), 2,197 (0,61), 2,328 (0,44), 2,524 (1,33), 2,670 (0,41), 2,717 (1,01), 2,731 (1,49), 2,747 (1,88), 2,763 (1,41), 2,778 (0,89), 3,568 (3,56), 4,501 (2,48), 4,507 (3,45), 4,517 (2,38), 4,522 (2,56), 5,023 (1,32), 5,064 (6,79), 5,081 (6,73), 5,122 (1,30), 7,892 (0,60), 7,910 (13,13), 7,912 (13,01), 7,936 (0,51), 8,645 (4,58).

Chất trung gian 320

Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

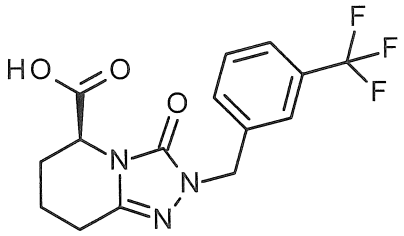


Metyl (5S)-2-(3-clo-4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (58,5 mg, 172 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (570 µl), và lithi hydroxit (20,6 mg, 861 µmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 55,0 mg (98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 326 [M +H]$^+$

Chất trung gian 321

Axit (5S)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

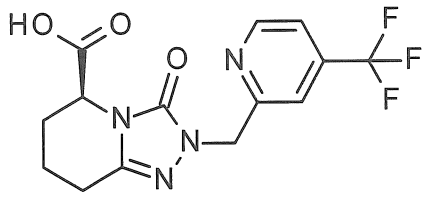


Metyl (5S)-3-oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (336 mg, 947 µmol) được hòa tan trong THF (10 ml), và axit trifloaxetic (113 mg, 4,73 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 218 mg (67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

Chất trung gian 322

(5S)-3-Oxo-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit

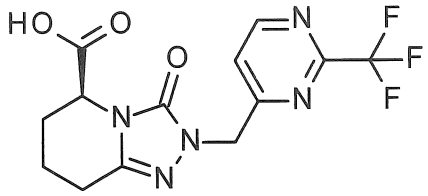


Metyl (5S)-3-oxo-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (275 mg, 770 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và lithi hydroxit (92,2 mg, 3,85 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 247 mg (94% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 323

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

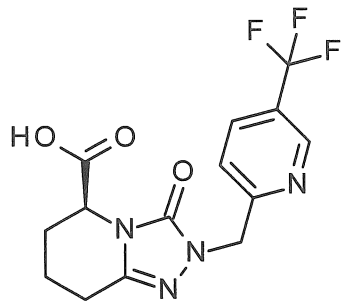


Metyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (49,5 mg, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và lithi hydroxit (16,6 mg, 693 µmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 45,0 mg (95% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

Chất trung gian 324

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

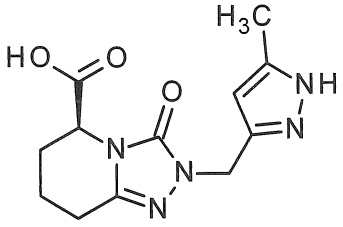


Metyl (5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (175 mg, 491 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (7,0 ml), và lithi hydroxit (58,8 mg, 2,46 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 156 mg (93% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 325

Axit (5S)-2-[(5-Metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

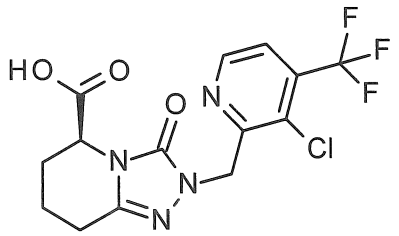


Metyl (5RS)-2-[(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (60,0 mg, 206 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và lithi hydroxit (24,7 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 38,0 mg (67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,57 phút; MS (ESIpos): m /z = 278 [M +H]$^+$

Chất trung gian 326

Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

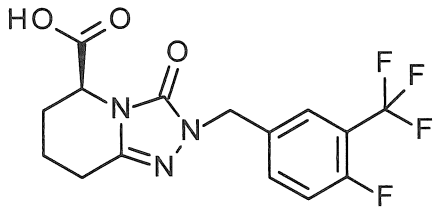


Metyl (5S)-2-{[3-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (137 mg, 351 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và lithi hydroxit (42,0 mg, 1,75 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 107 mg (81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

Chất trung gian 327

Axit (5S)-2-[4-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

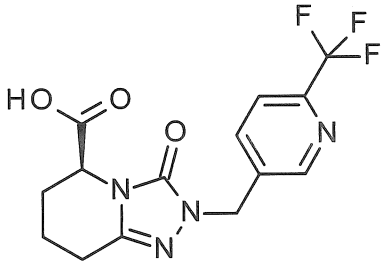


Metyl (5S)-2-[4-flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (370 mg, 991 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và lithi hydroxit (119 mg, 4,96 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 133 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,03 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

Chất trung gian 328

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



Metyl (5S)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (442 mg, độ tinh khiết 75%, 930 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,7 ml), và lithi hydroxit (111 mg, 4,65 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 316 mg (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

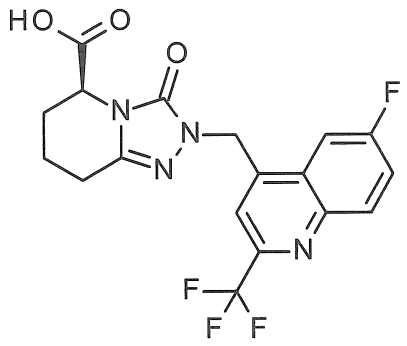
Phân tích thay thế:

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (411 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml), và axit trifloaxetic (1,6 ml, 21 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 798 mg (độ tinh khiết 90%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 329

Axit (5S)-2-{[6-Flo-2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

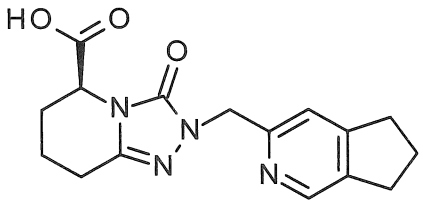


Metyl (5S)-2-{[6-flo-2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (59,0 mg, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và lithi hydroxit (16,6 mg, 695 µmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 44,0 mg (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

Chất trung gian 330

(5S)-2-(6,7-Dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-3-ylmetyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit



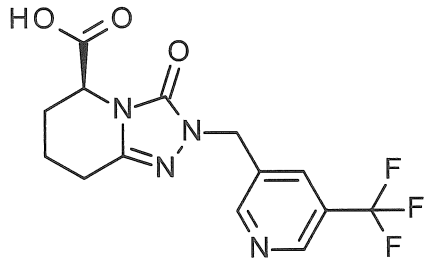
Metyl (5S)-2-(6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-3-ylmetyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (109 mg, độ tinh khiết 90%, 299 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và lithi hydroxit (35,8 mg, 1,50 mmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 72,0 mg (43% purity, 33% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 315 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,645 (7,08), 2,036 (7,44), 2,158 (4,32), 2,859 (16,00), 3,974 (4,21), 4,762 (9,00), 7,462 (5,14), 8,192 (4,78).

Chất trung gian 331

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

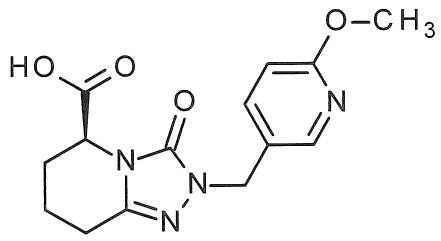


Metyl (5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (40,9 mg, 115 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml, 37 mmol), và lithi hydroxit (13,7 mg, 574 µmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 35,4 mg (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 332

Axit (5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

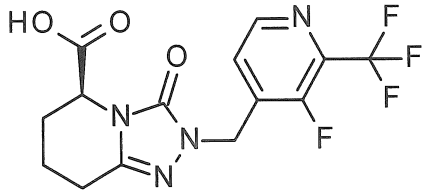


Tert-butyl (5S)-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (761 mg, 2,11 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml), và axit trifloaxetic (3,3 ml, 42 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 1,97 g (97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 305 [M +H]$^+$

Chất trung gian 333

Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

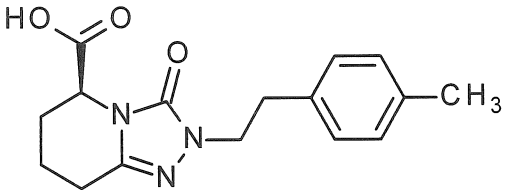


Tert-butyl (5S)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (1,37 g, 3,29 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 ml), và axit trifloaxetic (5,1 ml, 66 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 2,07 g (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,11 phút; MS (ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

Chất trung gian 334

Axit (5S)-2-[2-(4-Metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



Tert-butyl (5S)-2-[2-(4-metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (238 mg, 665 µmol) được hòa tan trong diclometan (6,7 ml), và axit trifloaxetic (800 µl, 10 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 325 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

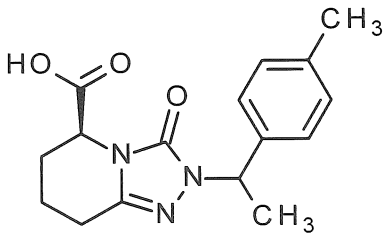
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (1,06), 1,111 (0,44), 1,228 (0,60), 1,534 (1,02), 1,805 (0,42), 1,816 (0,43), 2,066 (1,03), 2,072 (1,19), 2,082 (1,11), 2,094 (0,64), 2,257 (9,22), 2,524 (0,71), 2,568 (0,54), 2,580 (0,54), 2,594 (0,41), 2,633 (0,41), 2,645 (0,71), 2,656 (0,54), 2,863 (1,16), 2,882 (2,43), 2,900 (1,28), 3,766 (0,67), 3,784 (1,69),

3,804 (1,53), 3,824 (0,62), 4,390 (0,71), 4,402 (1,44), 4,415 (0,79), 7,084 (16,00), 7,093 (1,84).

Chất trung gian 335

(5S)-2-[(1R)-1-(4-Metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 2 chất đồng phân)



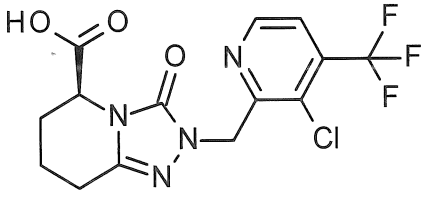
Tert-butyl (5S)-2-[(1RS)-1-(4-metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (69,8 mg, 195 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,5 ml), và axit trifloaxetic (300 µl, 3,9 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 73,1 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,98 phút; MS (ESIneg): m /z = 300 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,62), -0,008 (6,44), 0,008 (6,37), 0,146 (0,65), 1,055 (0,44), 1,291 (0,56), 1,309 (1,08), 1,326 (0,54), 1,532 (0,71), 1,584 (8,87), 1,602 (8,75), 1,799 (0,87), 1,810 (0,79), 1,822 (0,73), 1,832 (0,73), 2,058 (1,44), 2,070 (2,60), 2,081 (2,58), 2,267 (16,00), 2,280 (1,58), 2,327 (1,15), 2,366 (0,85), 2,561 (1,98), 2,576 (1,25), 2,589 (1,21), 2,603 (0,87), 2,632 (0,94), 2,643 (1,50), 2,654 (1,08), 2,669 (1,40), 2,674 (1,37), 2,709 (0,87), 4,414 (0,56), 4,426 (1,52), 4,439 (2,79), 4,450 (1,65), 5,251 (0,56), 5,268 (1,98), 5,286 (1,92), 5,303 (0,54), 7,109 (2,96), 7,129 (5,87), 7,171 (6,58), 7,191 (3,38).

Chất trung gian 336

Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

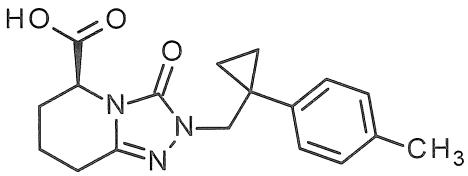


Tert-butyl (5S)-2-{[3-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (794 mg, độ tinh khiết 94%, 1,72 mmol) được hòa tan trong diclometan (28 ml), và axit trifloaxetic (2,7 ml, 34 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 800 mg (độ tinh khiết 78%, 96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

Chất trung gian 337

Axit (5S)-2-{[1-(4-Metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



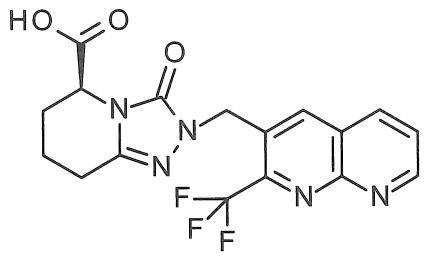
Tert-butyl (5S)-2-{[1-(4-metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (167 mg, 436 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (670 µl, 8,7 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 228 mg (độ tinh khiết 83%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,90), 0,008 (2,46), 0,708 (0,68), 0,729 (1,89), 0,756 (0,50), 0,783 (2,19), 0,806 (0,89), 0,978 (5,27), 1,110 (1,47), 1,175 (0,42), 1,378 (1,96), 1,406 (0,45), 1,535 (3,25), 1,782 (0,88), 1,988 (0,80), 2,051 (2,35), 2,063 (2,37), 2,074 (1,57), 2,206 (0,47), 2,235 (16,00), 2,328 (0,54), 2,524 (2,40), 2,606 (1,64), 2,615 (0,98), 2,646 (0,76), 2,671 (0,54), 3,729 (2,03), 3,765 (3,10), 3,877 (3,00), 3,913 (1,98), 4,363 (1,59), 4,374 (3,00), 4,387 (1,53), 5,754 (0,48), 7,024 (3,37), 7,044 (5,39), 7,106 (6,44), 7,126 (3,93), 11,356 (0,45).

Chất trung gian 338

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



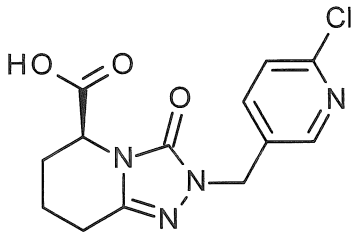
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (146 mg, 326 µmol) được hòa tan trong diclometan (7,0 ml), và axit trifloaxetic (500 µl, 6,5 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, axit trifloaxetic (500 µl, 6,5 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi sau đó được loại bỏ trong áp suất giảm. 252 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,50), -0,008 (3,97), 0,008 (3,74), 0,146 (0,43), 1,111 (2,70), 1,228 (1,92), 1,421 (1,89), 1,535 (16,00), 1,738 (0,70), 1,856 (1,29), 1,890 (1,12), 2,073 (0,69), 2,147 (3,40), 2,160 (3,42), 2,329 (0,91), 2,367 (0,76), 2,585 (2,04), 2,599 (1,53), 2,612 (1,60), 2,627 (1,27), 2,671 (3,07), 2,711 (1,61), 4,550 (2,27), 4,560 (3,95), 4,573 (2,30), 5,243 (10,56), 7,075 (0,58), 7,815 (3,47), 7,825 (3,54), 7,835 (3,67), 7,846 (3,64), 8,380 (7,71), 8,549 (3,54), 8,554 (3,61), 8,570 (3,57), 8,575 (3,38), 9,247 (3,83), 9,252 (4,07), 9,257 (3,95), 9,262 (3,69).

Chất trung gian 339

Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



Tert-butyl (5S)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (509 mg, độ tinh khiết 93%, 1,30 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml), và axit trifloaxetic (2,0 ml, 26 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung

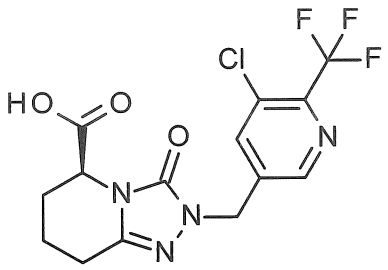
môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 850 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (4,68), 0,008 (2,69), 1,030 (0,43), 1,045 (0,45), 1,110 (0,93), 1,387 (0,65), 1,505 (1,01), 1,519 (1,03), 1,534 (2,22), 1,809 (1,24), 1,819 (1,24), 1,830 (1,04), 1,841 (0,96), 2,090 (3,32), 2,100 (3,06), 2,112 (1,60), 2,328 (0,73), 2,367 (0,65), 2,519 (3,99), 2,524 (3,96), 2,568 (1,63), 2,582 (1,27), 2,614 (1,34), 2,626 (2,05), 2,636 (1,46), 2,656 (0,81), 2,666 (1,46), 2,669 (1,44), 2,710 (0,57), 4,461 (2,42), 4,473 (4,35), 4,486 (2,19), 4,827 (0,51), 4,909 (16,00), 5,067 (0,79), 5,075 (0,79), 5,088 (0,82), 5,097 (0,79), 5,445 (0,78), 7,500 (4,15), 7,510 (0,76), 7,520 (5,05), 7,703 (3,14), 7,709 (3,08), 7,723 (2,67), 7,730 (2,53), 8,309 (3,43), 8,314 (3,14).

Chất trung gian 340

Axit (5S)-2-{[5-Clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

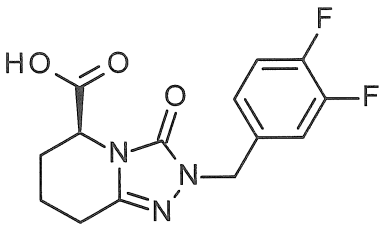


Tert-butyl (5S)-2-{[5-clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (156 mg, 360 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,0 ml), và axit trifloaxetic (560 µl, 7,2 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 156 mg (66% purity, 76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

Chất trung gian 341

Axit (5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

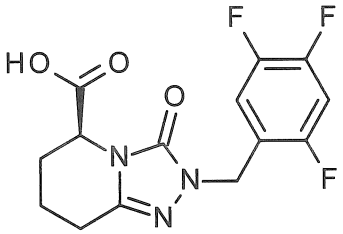


Tert-butyl (5S)-2-(3,4-diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (900 mg, độ tinh khiết 78%, 1,92 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (3,0 ml, 38 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 590 mg (92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m /z = 310 [M +H]$^+$

Chất trung gian 342

Axit (5S)-3-Oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (523 mg, 1,36 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (2,1 ml, 27 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 774 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

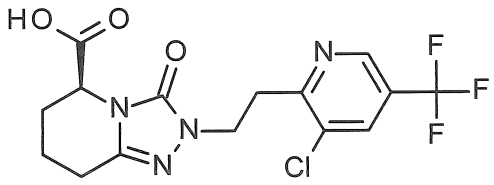
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,82), 0,008 (0,68), 1,118 (6,81), 1,129 (0,42), 1,161 (2,13), 1,170 (0,42), 1,179 (4,32), 1,186 (0,44), 1,197 (2,17), 1,236 (1,91), 1,399 (0,56), 1,469 (0,47), 1,484 (1,04), 1,497 (1,48), 1,511 (1,77), 1,521 (2,46), 1,537 (2,89), 1,548 (2,11), 1,561 (1,23), 1,568 (1,17), 1,582 (0,67), 1,756 (0,53), 1,807 (2,09), 1,820 (2,94), 1,830 (2,93), 1,841 (2,39), 1,852 (2,37), 1,914 (1,15), 1,990 (7,81), 2,055 (0,59), 2,060 (0,54), 2,073 (1,51), 2,082 (3,23), 2,090 (5,04), 2,104 (8,58), 2,115 (7,88), 2,126 (4,11), 2,563 (3,78), 2,576 (3,69), 2,591 (2,87), 2,626 (3,11), 2,638 (4,92), 2,648 (3,42), 2,668 (1,70), 2,679 (2,33), 2,690 (1,39), 4,008 (0,60), 4,025 (1,83), 4,043 (1,80),

4,061 (0,58), 4,477 (5,29), 4,488 (10,00), 4,501 (5,14), 4,757 (1,78), 4,831 (1,52), 4,872 (16,00), 4,878 (15,58), 4,918 (1,43), 7,264 (6,52), 7,282 (7,05), 7,287 (7,36), 7,291 (7,18), 7,304 (7,27), 7,308 (7,32), 7,313 (6,92), 7,331 (6,44), 7,523 (4,17), 7,540 (4,34), 7,548 (5,42), 7,565 (5,28), 7,574 (4,10), 7,591 (3,71), 7,621 (1,61), 7,648 (1,44), 7,673 (1,15), 7,694 (1,09), 7,711 (1,06), 7,733 (1,00), 7,761 (0,87), 7,832 (0,71), 8,138 (0,92).

Chất trung gian 343

Axit (5S)-2-{2-[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



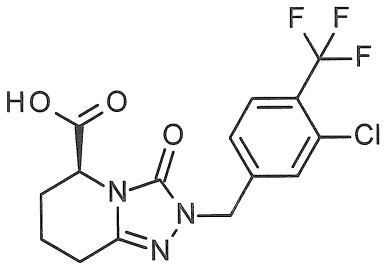
Tert-butyl (5S)-2-{2-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (120 mg, 269 µmol) được hòa tan trong diclometan (4,0 ml), và axit trifloaxetic (410 µl, 5,4 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, axit trifloaxetic (300 µl, 3,9 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung môi sau đó được loại bỏ trong áp suất giảm. 153 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,75), 0,146 (0,75), 0,833 (0,43), 1,038 (0,57), 1,056 (1,21), 1,073 (0,60), 1,110 (2,01), 1,157 (0,57), 1,176 (0,83), 1,236 (1,38), 1,291 (3,19), 1,309 (6,41), 1,327 (3,25), 1,390 (1,90), 1,538 (2,30), 1,566 (1,41), 1,783 (2,07), 1,793 (3,13), 1,805 (3,02), 1,815 (2,61), 1,827 (2,53), 2,047 (4,51), 2,060 (8,10), 2,076 (7,58), 2,089 (3,88), 2,328 (1,64), 2,366 (1,32), 2,522 (9,65), 2,563 (3,56), 2,606 (3,36), 2,618 (5,69), 2,629 (3,53), 2,648 (1,92), 2,660 (3,30), 2,671 (3,02), 2,710 (1,35), 3,291 (7,47), 3,309 (16,00), 3,328 (8,53), 3,432 (0,63), 3,449 (0,69), 4,004 (1,58), 4,022 (2,90), 4,039 (5,49), 4,057 (9,91), 4,081 (9,13), 4,099 (5,34), 4,116 (2,82), 4,135 (1,58), 4,384 (6,49), 4,396 (12,67), 4,408 (6,69), 4,415 (4,71), 4,433 (4,22), 4,450 (2,56), 4,729 (2,82), 8,414 (9,91), 8,881 (10,08).

Chất trung gian 344

Axit (5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



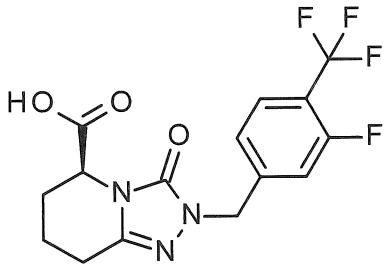
Tert-butyl (5S)-2-[3-clo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (523 mg, 1,21 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 24 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 175 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,69), 0,008 (2,18), 0,018 (0,56), 0,837 (0,57), 1,227 (0,51), 1,235 (0,42), 1,460 (0,42), 1,515 (1,26), 1,527 (1,23), 1,543 (1,10), 1,822 (1,58), 1,834 (1,53), 1,844 (1,29), 1,855 (1,31), 2,108 (4,38), 2,118 (4,15), 2,130 (2,21), 2,328 (0,63), 2,366 (0,62), 2,524 (2,14), 2,558 (2,84), 2,573 (1,97), 2,586 (2,06), 2,600 (1,62), 2,631 (1,67), 2,643 (2,69), 2,653 (1,89), 2,674 (1,29), 2,683 (1,20), 2,695 (0,72), 2,710 (0,63), 4,107 (0,72), 4,322 (1,38), 4,490 (3,29), 4,501 (5,97), 4,514 (3,19), 4,588 (0,53), 4,973 (16,00), 7,391 (3,50), 7,412 (3,86), 7,561 (7,11), 7,835 (6,26), 7,855 (5,71).

Chất trung gian 345

Axit (5S)-2-[3-Flo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



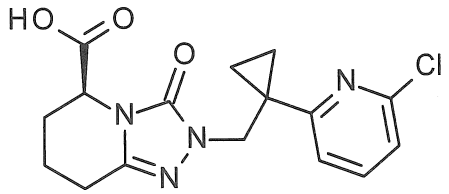
Tert-butyl (5S)-2-[3-flo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (707 mg, 1,70 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (2,6 ml, 34 mmol) được thêm vào ở 0°C.

Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 611 mg (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

Chất trung gian 346

Axit (5S)-2-{[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



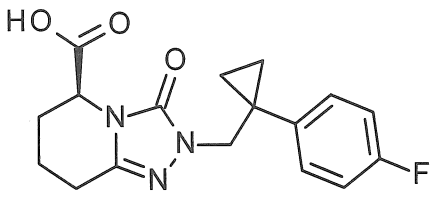
Tert-butyl (5S)-2-{[1-(6-clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (224 mg, 554 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,0 ml), và axit trifloaxetic (850 µl, 11 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 330 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 349 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (0,48), 1,113 (1,42), 1,143 (0,85), 1,164 (10,97), 1,176 (15,26), 1,194 (2,29), 1,231 (0,88), 1,278 (0,44), 1,299 (0,48), 1,379 (0,87), 1,450 (0,49), 1,468 (0,79), 1,485 (1,13), 1,499 (1,16), 1,513 (1,06), 1,536 (4,67), 1,545 (0,54), 1,600 (0,68), 1,762 (0,79), 1,770 (1,14), 1,779 (1,55), 1,793 (1,54), 1,803 (1,35), 1,815 (1,28), 1,825 (1,00), 1,989 (5,49), 2,063 (4,19), 2,073 (4,25), 2,470 (0,72), 2,484 (1,00), 2,590 (1,40), 2,600 (2,51), 2,612 (1,97), 2,622 (0,54), 2,631 (0,82), 2,642 (1,22), 2,654 (0,82), 3,784 (0,51), 4,005 (0,47), 4,023 (1,38), 4,040 (1,38), 4,058 (0,74), 4,091 (16,00), 4,369 (0,48), 4,381 (0,93), 4,394 (0,53), 4,419 (2,40), 4,431 (4,64), 4,444 (2,31), 7,239 (4,53), 7,259 (4,97), 7,312 (0,46), 7,582 (4,49), 7,601 (6,06), 7,696 (3,81), 7,716 (6,11), 7,735 (2,62), 11,361 (0,58), 12,173 (0,58).

Chất trung gian 347

Axit (5S)-2-{[1-(4-Flophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

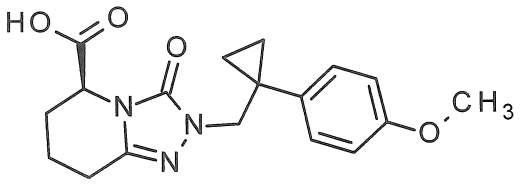


Tert-butyl (5S)-2-{[1-(4-flophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (557 mg, 1,44 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (2,2 ml, 29 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 743 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

Chất trung gian 348

Axit (5S)-2-{[1-(4-Metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



Tert-butyl (5S)-2-{[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (222 mg, 555 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,0 ml), và axit trifloaxetic (850 µl, 11 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 373 mg (độ tinh khiết 70%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

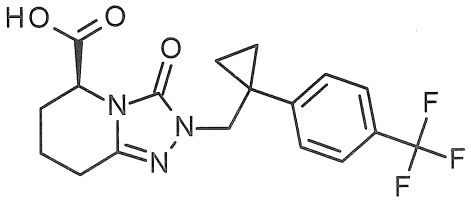
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,97 phút; MS (ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,45), -0,008 (3,69), 0,008 (3,61), 0,146 (0,45), 0,678 (1,71), 0,689 (1,42), 0,704 (5,29), 0,726 (1,23), 0,752 (5,96), 0,776 (2,07), 0,916 (1,06), 0,926 (0,88), 0,940 (3,89), 0,950 (14,15), 0,962 (3,42), 0,985 (0,74), 1,045 (0,41), 1,056 (0,73), 1,111 (5,66), 1,116 (0,71), 1,149 (0,79), 1,166 (1,71), 1,184 (0,73), 1,228 (1,91), 1,278 (1,68), 1,291 (4,42), 1,309 (8,19), 1,327 (4,14), 1,381 (0,70), 1,507 (1,73), 1,520 (1,61), 1,535 (1,64), 1,568 (0,69), 1,737 (0,63), 1,775 (1,48), 1,788 (2,14), 1,798 (2,10), 1,809 (1,73), 1,820 (1,70), 2,005 (0,41), 2,032 (2,15), 2,040 (3,48), 2,054 (5,96), 2,065 (5,63), 2,076 (3,11), 2,328 (0,71), 2,367 (0,51), 2,474 (1,41), 2,524 (2,92), 2,558 (2,48), 2,599 (2,19), 2,611 (3,64), 2,622 (2,47), 2,641 (1,28), 2,652 (1,75), 2,665

(1,41), 2,711 (0,54), 3,432 (0,50), 3,653 (0,98), 3,737 (8,71), 3,754 (1,02), 3,764 (0,54), 3,771 (0,63), 3,814 (0,58), 3,836 (8,44), 3,872 (5,20), 4,119 (0,45), 4,132 (0,45), 4,137 (0,42), 4,357 (3,69), 4,369 (6,99), 4,381 (3,73), 4,397 (1,29), 4,415 (3,38), 4,433 (3,32), 4,451 (1,21), 4,463 (0,41), 4,472 (0,41), 5,344 (2,22), 6,767 (1,50), 6,774 (13,78), 6,779 (5,45), 6,791 (5,03), 6,796 (16,00), 7,120 (1,81), 7,127 (15,91), 7,132 (5,25), 7,144 (4,97), 7,149 (14,17), 7,156 (2,15), 11,357 (0,40).

Chất trung gian 349

Axit (5S)-3-Oxo-2-({1-[4-(triflometyl)phenyl]xyclopropyl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



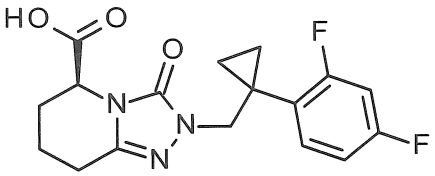
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-({1-[4-(triflometyl)phenyl]xyclopropyl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (113 mg, 258 µmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 ml), và axit trifloaxetic (400 µl, 5,2 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 115 mg (độ tinh khiết 88%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,78), 0,008 (6,17), 0,146 (0,86), 0,866 (2,35), 0,893 (4,18), 0,926 (4,29), 0,951 (2,69), 1,038 (1,78), 1,055 (3,61), 1,073 (1,88), 1,110 (8,13), 1,127 (14,72), 1,227 (4,55), 1,291 (7,84), 1,309 (16,00), 1,327 (8,00), 1,358 (1,25), 1,492 (1,75), 1,736 (1,44), 1,785 (2,20), 1,795 (2,14), 1,817 (1,83), 2,052 (6,41), 2,064 (5,80), 2,327 (1,59), 2,366 (0,94), 2,465 (1,52), 2,601 (3,82), 2,612 (2,54), 2,643 (1,86), 2,670 (1,75), 2,710 (0,97), 3,414 (0,65), 3,431 (1,86), 3,449 (1,83), 3,467 (0,71), 3,859 (1,78), 3,895 (13,78), 3,903 (13,73), 3,940 (1,96), 4,371 (7,48), 4,382 (11,03), 4,396 (8,89), 4,415 (10,17), 4,433 (9,93), 4,451 (5,59), 7,438 (9,57), 7,459 (12,99), 7,569 (13,54), 7,589 (10,01).

Chất trung gian 350

Axit (5S)-2-{[1-(2,4-Diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

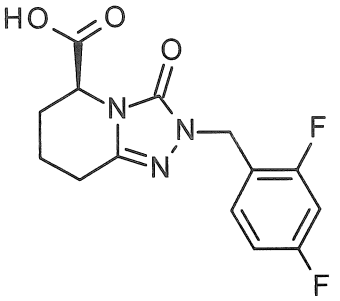


Tert-butyl (5S)-2-{[1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (256 mg, 630 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,7 ml), và axit trifloaxetic (970 µl, 13 mmol) được thêm vào ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 391 mg (độ tinh khiết 81%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 350 [M +H]$^+$

Chất trung gian 351

Axit (5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



Tert-butyl (5S)-2-(2,4-diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (443 mg, 1,21 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 24 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 530 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

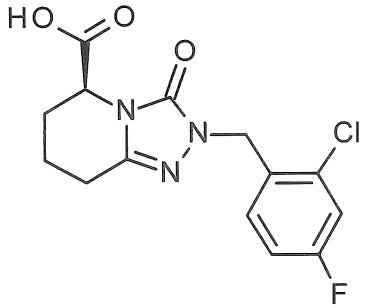
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 310 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,62), -0,008 (6,71), 0,008 (4,59), 0,146 (0,59), 1,038 (0,42), 1,056 (0,82), 1,110 (1,70), 1,122 (0,42), 1,175 (0,48), 1,181 (0,40), 1,227 (0,42), 1,291 (6,89), 1,309 (13,99), 1,327 (6,97), 1,392 (1,44), 1,475 (1,13), 1,488 (1,88), 1,522 (2,43), 1,534 (3,07), 1,550 (1,54), 1,569 (0,80), 1,787 (2,21), 1,799 (3,27), 1,810 (3,22), 1,821 (2,85), 1,832 (2,72), 1,988 (0,80), 2,063 (4,96), 2,075 (8,83), 2,084 (8,61), 2,092 (8,01), 2,104 (4,30), 2,328 (0,73), 2,367 (0,62), 2,570 (3,82), 2,603 (3,86), 2,614 (5,91), 2,625 (4,13), 2,645 (2,19), 2,656 (2,80), 2,668 (2,25), 2,710 (0,82), 3,432

(0,44), 3,449 (0,44), 4,397 (1,83), 4,415 (5,54), 4,433 (5,58), 4,448 (6,82), 4,460 (11,96), 4,473 (6,07), 4,517 (0,42), 4,783 (0,99), 4,805 (3,20), 4,844 (15,73), 4,860 (16,00), 4,899 (3,40), 5,097 (1,19), 5,127 (1,32), 5,475 (1,65), 5,753 (0,97), 7,047 (2,49), 7,052 (2,65), 7,069 (5,60), 7,074 (5,92), 7,090 (3,24), 7,095 (3,35), 7,221 (3,60), 7,227 (3,42), 7,246 (5,56), 7,251 (5,25), 7,271 (3,80), 7,277 (3,66), 7,290 (3,64), 7,307 (4,64), 7,311 (7,06), 7,328 (6,95), 7,349 (3,11).

Chất trung gian 352

Axit (5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



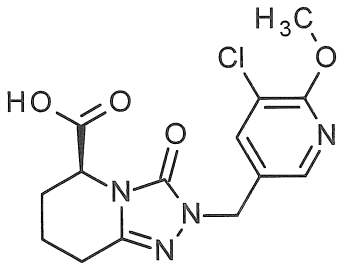
Tert-butyl (5S)-2-(2-clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (371 mg, 970 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,5 ml, 19 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 580 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 326 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,110 (1,55), 1,157 (0,51), 1,175 (1,15), 1,192 (0,58), 1,227 (0,70), 1,404 (1,18), 1,520 (1,43), 1,534 (1,96), 1,548 (1,29), 1,561 (0,93), 1,580 (0,48), 1,802 (1,27), 1,813 (1,85), 1,824 (1,81), 1,836 (1,52), 1,847 (1,48), 1,988 (1,90), 2,073 (4,52), 2,092 (4,73), 2,099 (5,07), 2,108 (4,79), 2,119 (2,69), 2,328 (0,57), 2,366 (0,50), 2,585 (1,84), 2,617 (2,00), 2,628 (3,21), 2,639 (2,14), 2,659 (1,19), 2,670 (2,01), 2,681 (0,96), 2,710 (0,53), 4,021 (0,47), 4,038 (0,48), 4,470 (3,11), 4,482 (5,98), 4,495 (3,09), 4,857 (0,87), 4,898 (16,00), 4,940 (0,98), 5,144 (1,15), 5,158 (1,19), 5,398 (0,94), 5,504 (1,36), 5,753 (0,75), 7,190 (1,16), 7,196 (1,23), 7,211 (3,51), 7,217 (3,73), 7,232 (2,72), 7,238 (2,93), 7,250 (4,64), 7,266 (4,90), 7,287 (2,11), 7,459 (2,87), 7,465 (2,85), 7,481 (2,93), 7,487 (2,91).

Chất trung gian 353

Axit (5S)-2-[(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

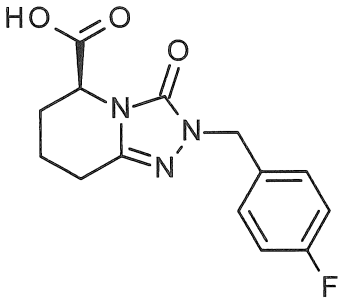


Tert-butyl (5S)-2-[(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (718 mg, 1,82 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (2,8 ml, 36 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 781 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 339 [M +H]$^+$

Chất trung gian 354

Axit (5S)-2-(4-Flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

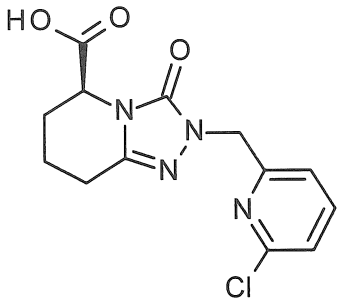


Tert-butyl (5S)-2-(4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (299 mg, 862 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,3 ml, 17 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 397 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,02 phút; MS (ESIpos): m /z = 292 [M +H]$^+$

Chất trung gian 355

Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

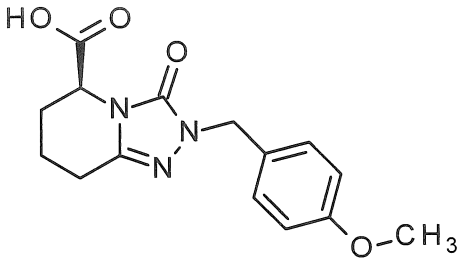


Tert-butyl (5S)-2-[(6-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (372 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,6 ml, 20 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 554 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

Chất trung gian 356

Axit (5S)-2-(4-Metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

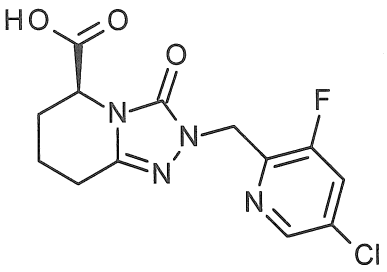


Tert-butyl (5S)-2-(4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (129 mg, 359 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,0 ml), và axit trifloaxetic (550 µl, 7,2 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 258 mg (50% purity, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 304 [M +H]$^+$

Chất trung gian 357

Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

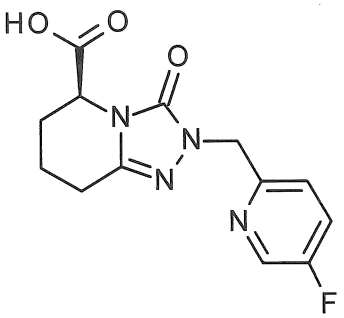


Tert-butyl (5S)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (465 mg, 1,21 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 24 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, axit trifloaxetic (0,19 ml, 2,4 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi sau đó được loại bỏ trong áp suất giảm. 813 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,96 phút; MS (ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

Chất trung gian 358

Axit (5S)-2-[(5-Flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

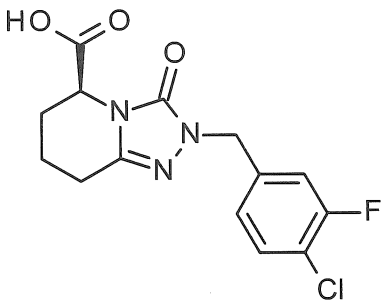


Tert-butyl (5S)-2-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (345 mg, 989 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,5 ml, 20 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 549 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 293 [M +H]$^+$

Chất trung gian 359

Axit (5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

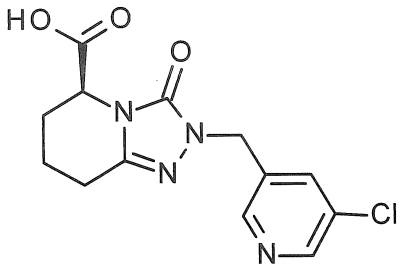


Tert-butyl (5S)-2-(4-clo-3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (363 mg, 951 µmol) được hòa tan trong diclometan (8,0 ml), và axit trifloaxetic (1,5 ml, 19 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 454 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 326 [M +H]$^+$

Chất trung gian 360

Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

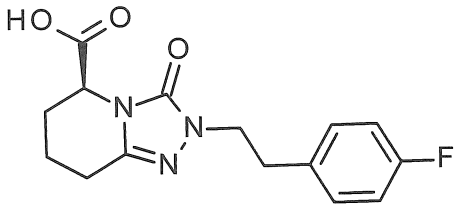


Tert-butyl (5S)-2-[(5-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (450 mg, 1,23 mmol) được hòa tan trong diclometan (12 ml), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 25 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 380 mg (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,5 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

Chất trung gian 361

Axit (5S)-2-[2-(4-Flophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

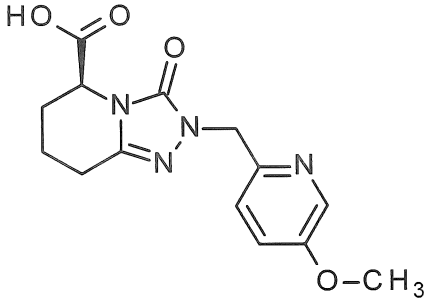


Tert-butyl (5S)-2-[2-(4-flophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (340 mg, 941 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,4 ml, 19 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 484 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 306 [M +H]$^+$

Chất trung gian 362

Axit (5S)-2-[(5-Metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

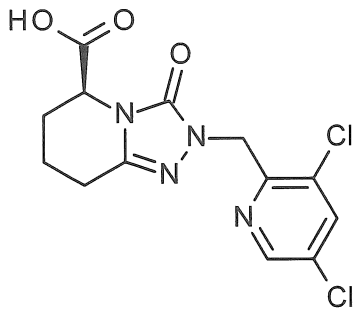


Tert-butyl (5S)-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (196 mg, 544 µmol) được hòa tan trong diclometan, và axit trifloaxetic (420 µl, 5,5 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, axit trifloaxetic (840 µl, 11 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ. Dung môi sau đó được loại bỏ trong áp suất giảm. 302 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 305 [M +H]$^+$

Chất trung gian 363

Axit (5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



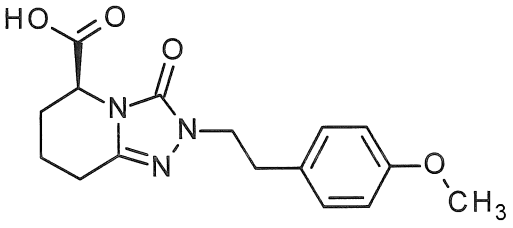
Tert-butyl (5S)-2-[(3,5-diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (563 mg, 1,41 mmol) được hòa tan trong diclometan (29 ml), và axit trifloaxetic (2,2 ml, 28 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 823 mg (độ tinh khiết 72%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,94), 0,008 (2,31), 1,110 (0,45), 1,228 (0,43), 1,341 (0,41), 1,412 (16,00), 1,522 (0,93), 1,535 (1,80), 1,796 (1,19), 1,807 (1,15), 1,818 (1,05), 1,829 (1,01), 1,988 (0,57), 2,071 (2,07), 2,082 (3,10), 2,092 (2,96), 2,561 (1,34), 2,588 (1,36), 2,599 (2,22), 2,611 (1,52), 2,630 (0,75), 2,641 (1,00), 2,653 (0,60), 2,671 (0,48), 3,914 (1,27), 4,438 (0,62), 4,453 (1,95), 4,466 (3,78), 4,478 (1,88), 4,618 (0,42), 4,855 (1,24), 4,991 (1,12), 5,030 (8,30), 5,041 (9,08), 5,081 (1,19), 6,473 (0,41), 8,250 (4,12), 8,256 (5,12), 8,560 (1,18), 8,567 (5,22), 8,572 (4,55).

Chất trung gian 364

Axit (5S)-2-[2-(4-Metoxyphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



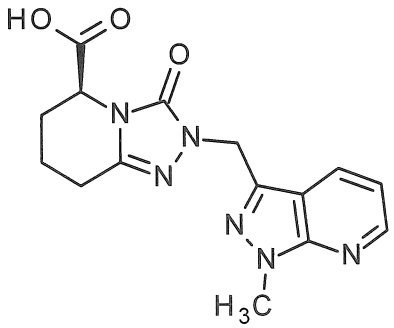
Tert-butyl (5S)-2-[2-(4-metoxyphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (369 mg, 987 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,5 ml, 20 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được

loại bỏ trong áp suất giảm. 489 mg (độ tinh khiết 85%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,11 phút; MS (ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

Chất trung gian 365

Axit (5S)-2-[(1-Metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

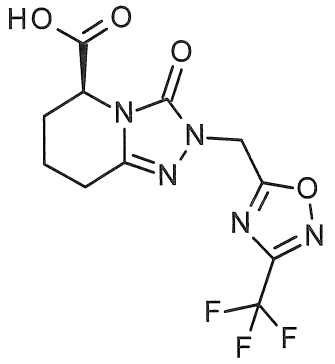


Tert-butyl (5S)-2-[(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (203 mg, độ tinh khiết 88%, 465 µmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml), và axit trifloaxetic (720 µl, 9,3 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 284 mg (độ tinh khiết 89%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 329 [M +H]$^+$

Chất trung gian 366

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



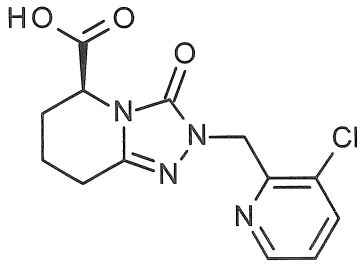
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (322 mg, 826 µmol) được hòa tan trong diclometan (7,0 ml), và axit trifloaxetic (1,3 ml, 17 mmol) được thêm vào ở nhiệt

độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 344 mg (độ tinh khiết 82%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,84 phút; MS (ESIpos): m /z = 334 [M +H]$^+$

Chất trung gian 367

Axit (5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



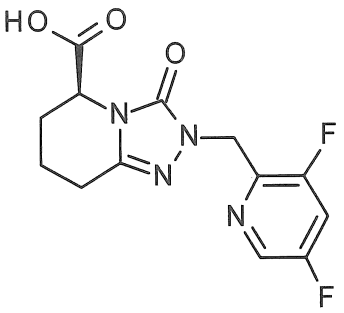
Tert-butyl (5S)-2-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (268 mg, 735 µmol) được hòa tan trong diclometan (6,0 ml), và axit trifloaxetic (1,1 ml, 15 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 409 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,79 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,47), 0,008 (2,02), 1,111 (1,99), 1,228 (0,41), 1,415 (2,49), 1,513 (1,50), 1,535 (7,93), 1,551 (1,72), 1,564 (1,47), 1,577 (1,09), 1,592 (0,52), 1,787 (1,50), 1,798 (2,36), 1,809 (2,25), 1,820 (2,06), 1,831 (1,96), 1,844 (1,39), 2,074 (3,75), 2,086 (6,76), 2,097 (6,56), 2,110 (3,53), 2,368 (0,55), 2,482 (1,65), 2,524 (4,66), 2,565 (2,75), 2,588 (2,68), 2,600 (4,31), 2,612 (2,90), 2,631 (1,42), 2,641 (1,91), 2,654 (1,08), 2,672 (0,46), 2,712 (0,64), 4,458 (4,22), 4,470 (8,12), 4,482 (4,10), 4,993 (3,18), 5,033 (15,85), 5,050 (16,00), 5,090 (3,22), 5,642 (0,42), 6,764 (0,71), 7,378 (5,76), 7,389 (5,97), 7,398 (6,17), 7,410 (6,32), 7,926 (6,28), 7,929 (6,34), 7,946 (6,01), 7,949 (5,82), 8,468 (6,23), 8,472 (6,05), 8,480 (6,31), 8,483 (5,78).

Chất trung gian 368

Axit (5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

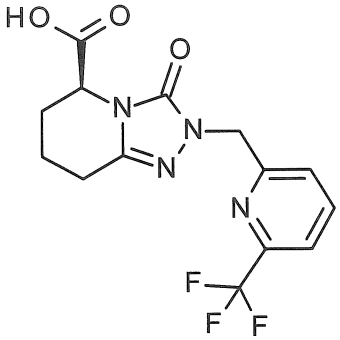


Tert-butyl (5S)-2-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (90,1 mg, 246 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml), và axit trifloaxetic (380 µl, 4,9 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 103 mg (độ tinh khiết 90%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 311 [M +H]$^+$

Chất trung gian 369

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

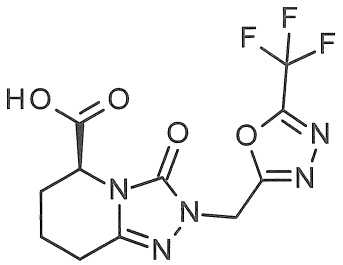


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (256 mg, độ tinh khiết 89%, 571 µmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml), và axit trifloaxetic (880 µl, 11 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 256 mg (độ tinh khiết 85%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 370

(5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit

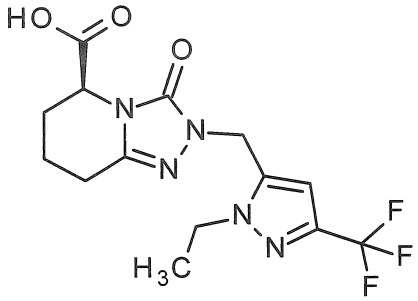


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (735 mg, 66% purity, 1,25 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 25 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 415 mg (độ tinh khiết 80%, 80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 334 [M +H]$^+$

Chất trung gian 371

Axit (5S)-2-{[1-Etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

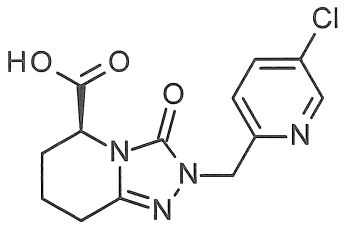


Tert-butyl (5S)-2-{[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (283 mg, độ tinh khiết 89%, 606 µmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml), và axit trifloaxetic (930 µl, 12 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 400 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

Chất trung gian 372

Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

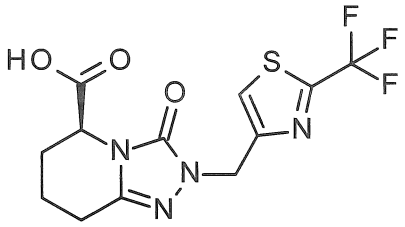


Tert-butyl (5S)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (450 mg, 1,23 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 25 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 380 mg (66% purity, 66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,51 phút; MS (ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

Chất trung gian 373

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

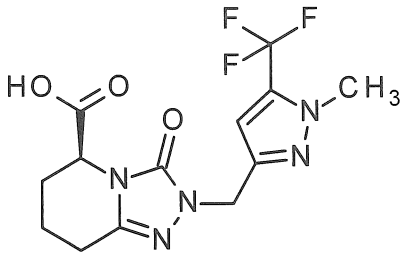


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (500 mg, 1,24 mmol) được hòa tan trong diclometan (8,0 ml), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 25 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 430 mg (độ tinh khiết 73%, 73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,62 phút; MS (ESIpos): m /z = 349 [M +H]$^+$

Chất trung gian 374

Axit (5S)-2-{[1-Metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

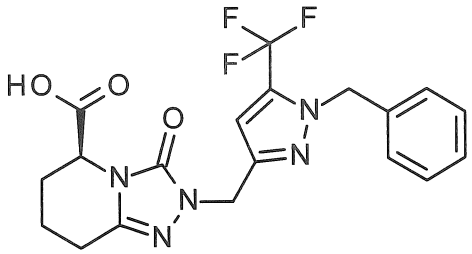


Tert-butyl (5S)-2-{[1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (92,0 mg, 229 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml), và axit trifloaxetic (350 µl, 4,6 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 79,0 mg (độ tinh khiết 70%, 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,07 phút; MS (ESIpos): m /z = 346 [M +H]$^+$

Chất trung gian 375

Axit (5S)-2-{[1-Benzyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

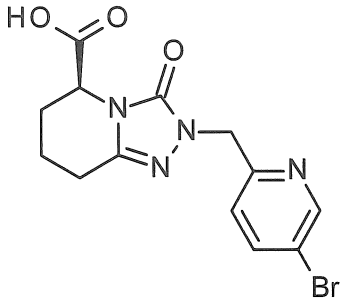


Tert-butyl (5S)-2-{[1-benzyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (781 mg, độ tinh khiết 75%, 1,23 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và axit trifloaxetic (1,9 ml, 25 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, axit trifloaxetic (1,0 ml, 12,4 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Dung môi sau đó được loại bỏ trong áp suất giảm. 976 mg (độ tinh khiết 70%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,11 phút; MS (ESIpos): m /z = 422 [M +H]$^+$

Chất trung gian 376

(5S)-2-[(5-Bromopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit



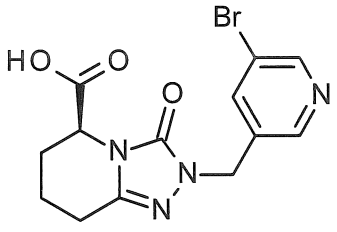
Tert-butyl (5S)-2-[(5-bromopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (580 mg, 1,42 mmol) được hòa tan trong diclometan (91 µl), và axit trifloaxetic (2,2 ml, 28 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 1,01 g (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,03), 0,146 (1,10), 1,110 (0,61), 1,176 (0,61), 1,192 (0,61), 1,227 (0,49), 1,409 (2,10), 1,535 (2,52), 1,819 (2,50), 1,830 (2,38), 1,841 (2,08), 1,852 (2,01), 1,988 (0,79), 2,098 (6,34), 2,107 (6,48), 2,328 (1,12), 2,367 (0,79), 2,564 (3,17), 2,577 (3,13), 2,591 (2,47), 2,619 (2,64), 2,630 (4,34), 2,641 (2,94), 2,661 (1,68), 2,671 (2,99), 2,711 (0,82), 4,473 (4,15), 4,485 (8,00), 4,498 (4,10), 4,528 (0,72), 4,769 (4,73), 4,867 (2,29), 4,908 (15,70), 4,919 (16,00), 4,960 (2,43), 5,224 (0,98), 5,831 (1,91), 7,162 (8,61), 7,183 (9,17), 7,532 (0,89), 7,552 (0,98), 8,024 (5,67), 8,030 (5,78), 8,045 (5,62), 8,051 (5,67), 8,102 (0,70), 8,117 (0,65), 8,654 (7,14), 8,659 (7,02), 8,697 (0,63).

Chất trung gian 377

Axit (5S)-2-[(5-Bromopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



Tert-butyl (5S)-2-[(5-bromopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (146 mg, 357 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,9 ml), và axit trifloaxetic (550 µl, 7,1 mmol) được thêm vào ở nhiệt

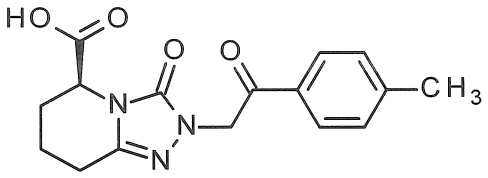
độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 199 mg (độ tinh khiết 89%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,87), 0,008 (2,73), 1,111 (0,85), 1,226 (0,54), 1,244 (2,70), 1,260 (2,67), 1,274 (1,67), 1,391 (9,28), 1,509 (1,14), 1,522 (1,13), 1,535 (3,08), 1,815 (1,43), 1,825 (1,40), 1,836 (1,22), 1,847 (1,20), 2,093 (3,51), 2,100 (3,75), 2,109 (3,48), 2,121 (1,86), 2,328 (0,61), 2,524 (2,13), 2,568 (1,92), 2,581 (1,92), 2,595 (1,53), 2,627 (1,61), 2,639 (2,57), 2,650 (1,73), 2,670 (1,47), 2,679 (1,38), 2,692 (0,70), 4,479 (2,53), 4,491 (4,87), 4,503 (2,51), 4,893 (0,40), 4,934 (16,00), 4,974 (0,48), 5,839 (1,06), 7,703 (0,95), 7,893 (3,04), 7,897 (5,36), 7,903 (3,24), 7,919 (0,56), 8,465 (5,32), 8,469 (5,56), 8,643 (4,66), 8,649 (4,90), 9,090 (0,42).

Chất trung gian 378

Axit (5S)-2-[2-(4-Metylphenyl)-2-oxoetyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



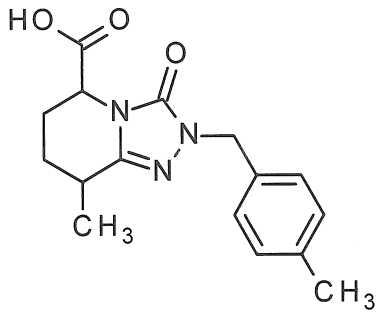
Tert-butyl (5S)-2-[2-(4-metylphenyl)-2-oxoetyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (226 mg, độ tinh khiết 99%, 603 µmol) được hòa tan trong diclometan (9,0 ml), và axit trifloaxetic (930 µl, 12 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 190 mg (100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,13), 1,110 (1,66), 1,419 (0,45), 1,535 (2,08), 1,566 (0,73), 1,577 (0,67), 1,828 (0,81), 1,861 (0,67), 1,988 (0,60), 2,098 (1,30), 2,109 (2,54), 2,121 (2,51), 2,328 (0,50), 2,366 (0,49), 2,398 (16,00), 2,580 (1,52), 2,594 (1,27), 2,607 (1,36), 2,621 (1,07), 2,635 (1,10), 2,647 (1,65), 2,658 (1,19), 2,687 (0,71), 2,710 (0,63), 4,466 (1,43), 4,480 (2,76), 4,491 (1,53), 5,221 (11,53), 7,359 (4,46), 7,380 (5,04), 7,912 (5,54), 7,933 (5,39).

Chất trung gian 379

Axit (5RS,8RS)-8-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



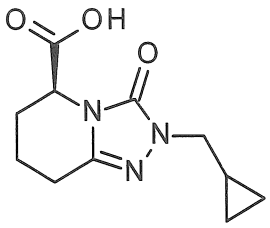
Tert-butyl (5RS,8RS)-8-metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (39,5 mg, 111 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml), và axit trifloaxetic (2,0 ml, 26 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được trộn với nước và diclometan. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 27,2 mg (82% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (4,03), 0,008 (2,37), 0,854 (0,43), 1,162 (6,13), 1,179 (6,09), 1,194 (1,00), 1,200 (0,78), 1,210 (0,80), 1,235 (3,03), 1,259 (1,66), 1,298 (1,05), 1,878 (0,53), 1,888 (0,41), 1,900 (0,43), 2,074 (0,43), 2,110 (0,53), 2,141 (1,26), 2,148 (1,20), 2,245 (0,73), 2,271 (11,10), 2,327 (0,46), 2,518 (2,94), 2,523 (2,66), 2,669 (0,61), 2,674 (0,46), 2,685 (0,45), 2,700 (0,64), 2,709 (0,70), 2,716 (0,77), 2,731 (0,58), 4,471 (0,92), 4,478 (1,27), 4,487 (0,82), 4,492 (0,88), 4,739 (0,98), 4,778 (2,39), 4,825 (2,35), 4,864 (1,01), 5,754 (2,62), 7,105 (0,61), 7,127 (16,00), 7,145 (0,72).

Chất trung gian 380

Axit (5S)-2-(Xyclopropylmetyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



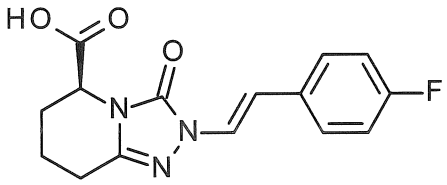
Tert-butyl (5S)-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (174 mg, 593 µmol) được hòa tan trong diclometan (6,0 ml), và axit trifloaxetic (3,0 ml, 39 mmol) được thêm vào while cooling with ice. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 231 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 238 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,18), 0,262 (1,91), 0,274 (8,08), 0,285 (8,53), 0,297 (2,52), 0,313 (0,57), 0,427 (1,63), 0,438 (8,30), 0,442 (7,40), 0,458 (8,82), 0,475 (1,47), 0,488 (0,45), 1,034 (0,65), 1,039 (0,94), 1,051 (1,82), 1,059 (1,78), 1,071 (2,90), 1,083 (1,70), 1,088 (1,77), 1,101 (0,92), 1,111 (3,14), 1,403 (1,07), 1,493 (0,71), 1,513 (1,50), 1,527 (1,76), 1,540 (1,95), 1,550 (1,73), 1,564 (1,44), 1,578 (1,34), 1,590 (0,60), 1,806 (2,26), 1,817 (2,13), 1,828 (2,01), 1,839 (1,90), 1,852 (1,35), 2,060 (3,96), 2,072 (7,12), 2,083 (6,87), 2,097 (3,54), 2,105 (1,98), 2,558 (4,03), 2,572 (2,98), 2,585 (3,06), 2,599 (2,54), 2,628 (2,55), 2,639 (4,08), 2,651 (2,76), 2,670 (1,62), 2,681 (1,95), 2,693 (1,10), 3,482 (16,00), 3,499 (15,83), 4,377 (0,51), 4,409 (3,82), 4,422 (7,29), 4,434 (3,82), 11,357 (0,41).

Chất trung gian 381

Axit (5S)-2-[(E)-2-(4-Flophenyl)vinyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



Tert-butyl (5S)-2-[(E)-2-(4-flophenyl)vinyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (150 mg, 417 µmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml), và axit trifloaxetic (500 µl, 6,5 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi

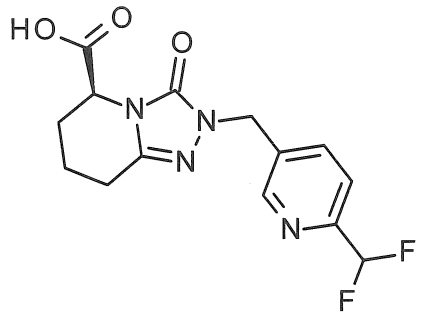
được loại bỏ trong áp suất giảm. 198 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,37 phút; MS (ESIpos): m /z = 304 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,58), -0,008 (5,47), 0,008 (4,55), 0,146 (0,64), 1,030 (0,46), 1,045 (0,49), 1,106 (2,56), 1,110 (3,05), 1,176 (0,43), 1,235 (0,52), 1,311 (2,50), 1,326 (2,02), 1,338 (2,38), 1,423 (1,31), 1,505 (0,82), 1,535 (12,52), 1,554 (1,92), 1,566 (1,80), 1,744 (0,46), 1,865 (2,23), 1,875 (2,20), 1,887 (1,98), 1,897 (1,86), 1,909 (1,40), 2,111 (3,66), 2,123 (6,38), 2,133 (6,11), 2,328 (1,16), 2,367 (1,25), 2,524 (3,18), 2,625 (1,16), 2,640 (1,50), 2,652 (1,25), 2,668 (4,21), 2,683 (2,81), 2,695 (2,90), 2,710 (3,30), 2,739 (2,38), 2,751 (3,97), 2,762 (2,63), 2,782 (1,28), 2,793 (1,83), 2,806 (0,95), 4,114 (3,30), 4,525 (5,50), 4,538 (9,65), 4,550 (5,16), 5,754 (1,40), 6,751 (8,85), 6,788 (9,83), 7,121 (7,97), 7,143 (16,00), 7,166 (8,61), 7,384 (11,48), 7,420 (10,23), 7,542 (8,09), 7,556 (9,16), 7,564 (8,52), 7,578 (7,27).

Chất trung gian 382

Axit (5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

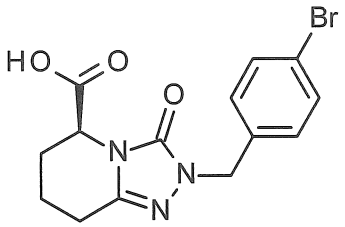


Tert-butyl (5S)-2-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (200 mg, độ tinh khiết 86%, 452 µmol) được hòa tan trong diclometan (4,5 ml), và axit trifloaxetic (2,0 ml, 26 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 615 mg (độ tinh khiết 25%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,87 phút; MS (ESIpos): m /z = 325 [M +H]$^+$

Chất trung gian 383

Axit (5S)-2-(4-Bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

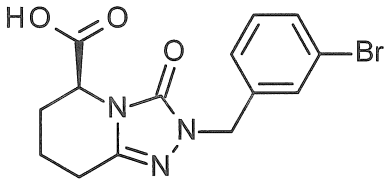


Tert-butyl (5S)-2-(4-bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (201 mg, độ tinh khiết 74%, 365 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,7 ml), và axit trifloaxetic (500 µl, 6,5 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 268 mg (độ tinh khiết 47%, 98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 352 [M +H]$^+$

Chất trung gian 384

Axit (5S)-2-(3-Bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

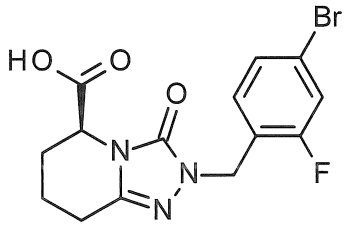


Tert-butyl (5S)-2-(3-bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (256 mg, 590 µmol) được hòa tan trong diclometan (4,5 ml), và axit trifloaxetic (500 µl, 6,5 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 346 mg (độ tinh khiết 59%, 98% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 352 [M +H]$^+$

Chất trung gian 385

Axit (5S)-2-(4-Bromo-2-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

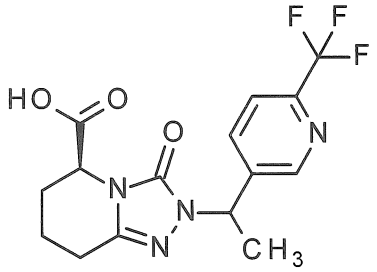


Tert-butyl (5S)-2-(4-bromo-2-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (135 mg, 317 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,0 ml), và axit trifloaxetic (300 µl, 3,9 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 174 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 370 [M +H]$^+$

Chất trung gian 386

Axit (5S)-3-Oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân 1)

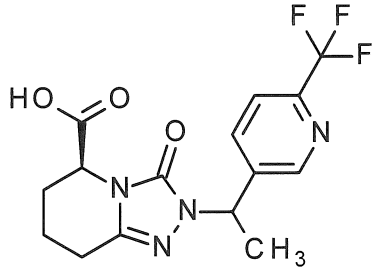


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân 1) (97,0 mg, 235 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml), và axit trifloaxetic (200 µl, 2,6 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 154 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,21 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

Chất trung gian 387

Axit (5S)-3-Oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân 2)



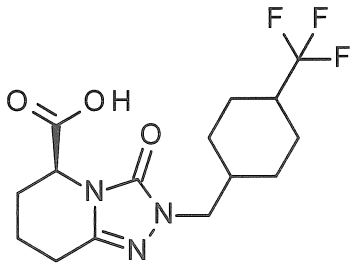
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân 2) (86,0 mg, 209

µmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml), và axit trifloaxetic (200 µl, 2,6 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 133 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

Chất trung gian 388

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[cis/trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



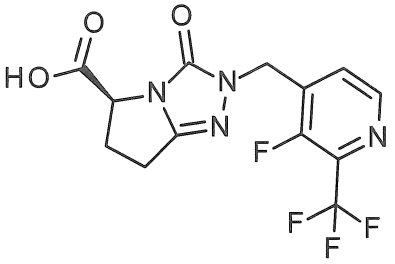
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[cis/trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 2 chất đồng phân) (112 mg, 264 µmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml), và axit trifloaxetic (500 µl, 6,5 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 153 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,41 phút; MS (ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,53), -0,008 (16,00), 0,008 (13,04), 0,147 (1,83), 1,030 (2,72), 1,110 (9,48), 1,191 (2,96), 1,249 (3,95), 1,395 (3,01), 1,491 (10,32), 1,535 (8,54), 1,685 (3,56), 1,828 (5,53), 2,079 (9,98), 2,328 (2,17), 2,366 (1,78), 2,524 (6,22), 2,569 (4,20), 2,583 (3,11), 2,631 (5,33), 2,670 (3,90), 3,457 (4,64), 3,474 (4,79), 3,609 (5,04), 3,622 (5,68), 3,642 (4,54), 4,424 (8,54), 4,436 (8,69), 4,448 (4,00), 4,970 (3,75).

Chất trung gian 389

Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic

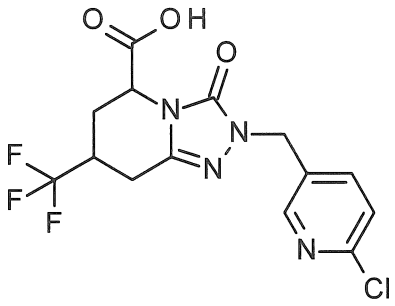


Metyl (5S)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (243 mg, độ tinh khiết 75%, 506 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,5 ml) và nước (2,5 ml), và lithi hydroxit (60,6 mg, 2,53 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 90 phút, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng bằng nước axit clohydric 1N. Dung môi được cô đặc, và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 264 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 347 [M +H]$^+$

Chất trung gian 390

Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



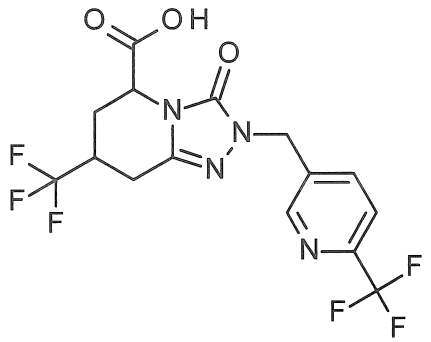
Etyl (5RS,7RS)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (500 mg, 1,24 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và natri etoxit (850 µl, 21% trong etanol, 2,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút và qua đêm ở nhiệt độ phòng. Nước được thêm vào, và hỗn hợp được axit hóa bằng nước axit clohydric 1N. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 479 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,094 (0,28), 1,157 (2,06), 1,170 (1,54), 1,175 (4,26), 1,193 (2,09), 1,240 (0,19), 1,271 (0,24), 1,786 (0,19), 1,817 (0,21), 1,908 (2,01), 1,988 (7,50), 2,224 (0,42), 2,240 (0,55), 2,259 (1,12), 2,275 (1,16), 2,288 (1,30), 2,304 (1,30), 2,319 (2,92), 2,352 (1,02), 2,667 (0,88), 2,696 (3,39), 2,720 (3,41), 2,749 (0,95), 2,874 (0,20), 2,951 (0,48), 2,977 (2,16), 3,005 (1,87), 3,034 (0,37), 4,002 (0,61), 4,021 (1,81), 4,038 (1,78), 4,056 (0,60), 4,394 (0,20), 4,409 (0,23), 4,421 (0,22), 4,437 (0,19), 4,689 (2,91), 4,700 (2,65), 4,921 (1,26), 4,948 (16,00), 7,507 (4,76), 7,515 (0,69), 7,527 (5,86), 7,715 (3,26), 7,721 (3,37), 7,735 (3,05), 7,742 (3,13), 7,756 (0,28), 8,317 (4,42), 8,322 (4,42), 8,336 (0,48), 13,683 (0,28).

Chất trung gian 391

Axit (5RS,7RS)-3-Oxo-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân)



Etyl (5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (480 mg, 1,10 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (20 ml), và natri etoxit (760 µl, 21% trong etanol, 2,0 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút và qua đêm ở nhiệt độ phòng. Ice-nước được thêm vào, và hỗn hợp được axit hóa bằng nước axit clohydric 1N. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 577 mg (độ tinh khiết 88%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

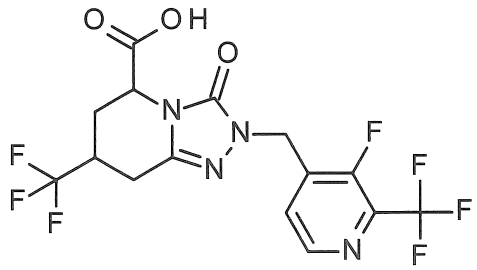
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,57), 0,008 (0,56), 1,157 (4,39), 1,169 (1,76), 1,175 (9,00), 1,192 (4,46), 1,908 (1,38), 1,988 (16,00), 2,266 (0,42), 2,283 (0,44), 2,296 (0,49), 2,311 (0,46), 2,328 (1,28), 2,366 (0,50), 2,524 (0,59), 2,675 (0,40), 2,706

(1,29), 2,729 (1,28), 2,986 (0,84), 3,014 (0,71), 4,003 (1,29), 4,021 (3,80), 4,038 (3,75), 4,056 (1,23), 4,701 (0,89), 4,706 (1,09), 4,717 (0,99), 5,047 (0,49), 5,076 (5,23), 7,900 (0,82), 7,920 (2,75), 7,933 (1,79), 7,937 (1,59), 7,954 (0,60), 7,958 (0,60), 8,659 (1,66).

Chất trung gian 392

Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



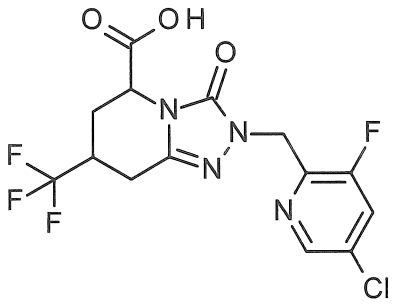
Etyl (5RS,7RS)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (440 mg, 964 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml) và nước (5,0 ml), và lithi hydroxit (69,3 mg, 2,89 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng bằng nước axit clohydric 1N. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 372 mg (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,91), -0,008 (8,08), 0,008 (7,23), 0,146 (0,98), 1,106 (2,33), 1,110 (1,68), 1,157 (4,28), 1,175 (8,94), 1,193 (4,49), 1,236 (0,42), 1,839 (0,46), 1,908 (14,96), 1,988 (16,00), 2,239 (0,66), 2,254 (0,89), 2,273 (1,85), 2,289 (1,87), 2,303 (2,06), 2,319 (2,18), 2,337 (4,86), 2,367 (1,97), 2,523 (2,97), 2,670 (1,10), 2,689 (1,29), 2,718 (5,76), 2,742 (5,61), 2,770 (1,75), 2,800 (0,73), 2,896 (0,48), 2,974 (0,81), 2,999 (3,66), 3,027 (3,18), 3,055 (0,71), 3,077 (0,89), 4,003 (1,29), 4,021 (3,82), 4,038 (3,78), 4,056 (1,25), 4,417 (0,48), 4,432 (0,54), 4,444 (0,52), 4,459 (0,44), 4,717 (4,76), 4,728 (4,45), 5,085 (1,45), 5,098 (2,93), 5,126 (12,20), 5,136 (12,34), 5,177 (1,39), 5,754 (0,75), 7,583 (3,57), 7,595 (6,94), 7,608 (3,91), 7,631 (0,54), 7,644 (0,87), 7,658 (0,46), 8,562 (7,88), 8,574 (8,27), 8,589 (1,12), 13,733 (0,56).

Chất trung gian 393

Axit(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

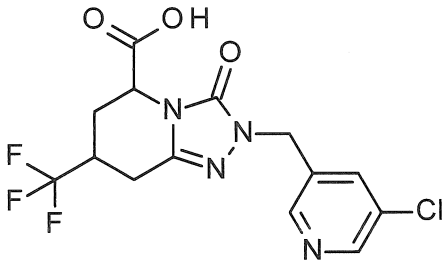


Etyl (5RS,7RS)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (133 mg, 315 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,5 ml) và nước (1,5 ml), và lithi hydroxit (22,6 mg, 944 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng bằng nước axit clohydric 1N. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 113 mg (91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,26 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

Chất trung gian 394

Axit (5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



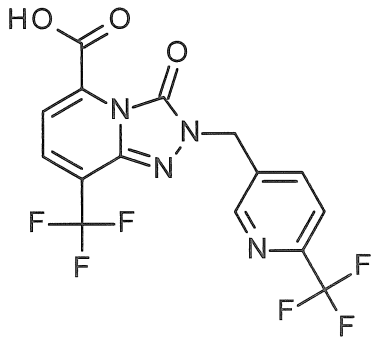
Etyl (5RS,7RS)-2-[(5-clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (55,0 mg, 136 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml) và nước (1,0 ml), và lithi hydroxit (9,76 mg, 408 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng bằng nước axit clohydric 1N. Pha

nước được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 71,7 mg (độ tinh khiết 75%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

Chất trung gian 395

3-Oxo-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit

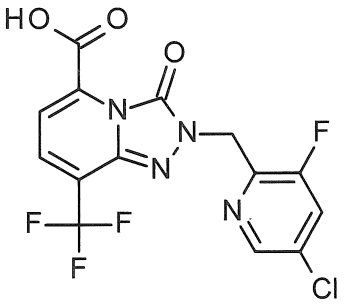


Metyl 3-oxo-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (85,0 mg, 77% purity, 156 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml) và nước (1,0 ml), và lithi hydroxit (7,46 mg, 311 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng bằng nước axit clohydric 1N. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 113 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 407 [M +H]$^+$

Chất trung gian 396

Axit 2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-8-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic



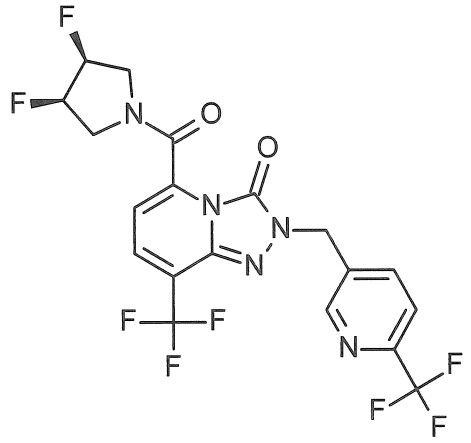
Metyl 2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-8-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (86,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp

vào THF (1,0 ml) và nước (1,0 ml), và lithi hydroxit (10,2 mg, 425 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng bằng nước axit clohydric 1N. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 85,4 mg (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

Chất trung gian 397

5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit 3-Oxo-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (110 mg, 249 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (123 mg, 324 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (220 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (42,9 mg, 299 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (silica gel, rửa giải: gradient diclometan/metanol 1/0, 98/2). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 23,0 mg (độ tinh khiết 87%, 16% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

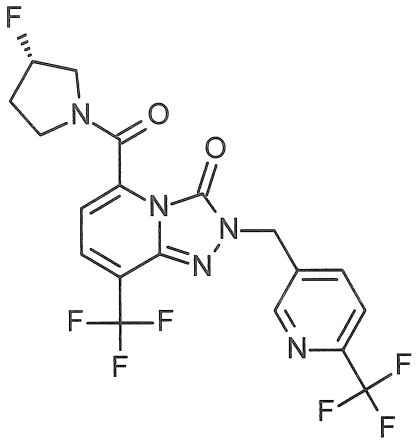
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 496 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,99), -0,009 (8,81), 0,007 (7,55), 0,146 (0,99), 1,237 (0,90), 1,949 (0,36), 2,322 (1,80), 2,327 (2,52), 2,331 (1,80), 2,366 (0,63),

2,522 (5,30), 2,623 (0,36), 2,664 (2,16), 2,669 (2,88), 2,674 (2,25), 2,689 (16,00), 2,709 (0,90), 2,741 (0,27), 3,356 (1,08), 3,390 (0,63), 3,408 (0,54), 3,428 (0,45), 3,473 (0,45), 3,496 (0,45), 3,614 (0,45), 3,636 (0,45), 3,648 (0,45), 3,676 (0,54), 3,723 (0,45), 3,768 (0,27), 3,867 (0,36), 3,906 (0,63), 3,920 (0,54), 3,938 (0,36), 3,953 (0,36), 4,482 (0,27), 4,497 (0,27), 5,320 (1,62), 5,369 (0,27), 5,449 (0,27), 5,472 (0,27), 5,803 (0,27), 6,694 (0,27), 6,723 (0,36), 6,791 (0,36), 6,807 (0,36), 7,268 (0,45), 7,307 (0,81), 7,320 (0,36), 7,777 (0,63), 7,910 (1,08), 7,929 (1,53), 8,026 (0,81), 8,046 (0,63), 8,772 (0,99), 14,278 (0,27).

Chất trung gian 398

5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

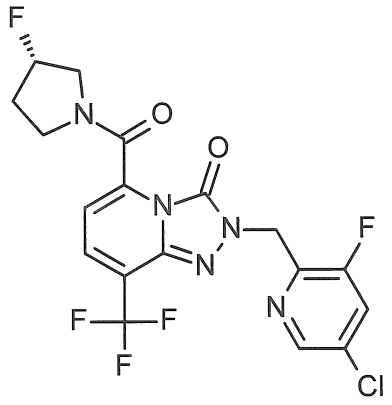


3-Oxo-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (127 mg, 300 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (148 mg, 390 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (260 µl, 1,5 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (45,2 mg, 360 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 167 mg (độ tinh khiết 60%, 70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 478 [M +H]$^+$

Chất trung gian 399

2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

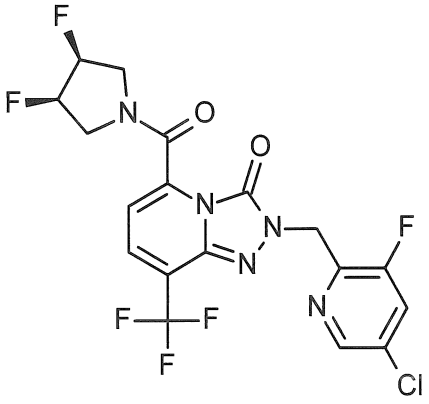


Axit 2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-8-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (42,0 mg, 100 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (49,3 mg, 130 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (87 µl, 500 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (15,1 mg, 120 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 51,2 mg (độ tinh khiết 62%, 69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,65 phút; MS (ESIpos): m /z = 462 [M +H]$^+$

Chất trung gian 400

2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

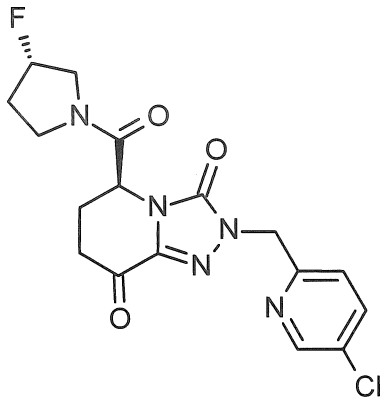


Axit 2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-8-(triflometyl)-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (42,0 mg, 100 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (49,3 mg, 130 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (87 µl, 500 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (17,2 mg, 120 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 95,2 mg (độ tinh khiết 47%, 92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 480 [M +H]$^+$

Chất trung gian 401

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion

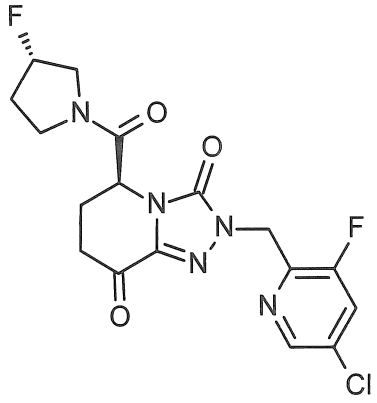


(5S,8RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (39,0 mg, 92,6 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (940 µl) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Sau đó, Dess-Martin periodinane (98,2 mg, 232 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với dietyl ete và dung dịch natri thiosulphate (350 mg) trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết bằng dietyl ether. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 12,7 mg (độ tinh khiết 90%, 31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

Chất trung gian 402

(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion

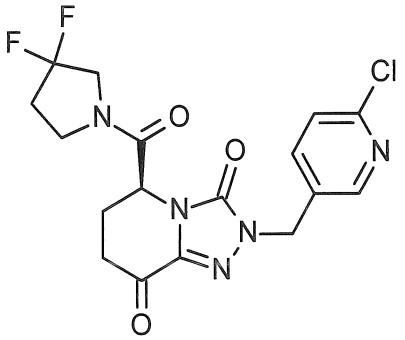


(5S,8RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (51,7 mg, độ tinh khiết 86%, 107 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (1,1 ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Sau đó, Dess-Martin periodinane (114 mg, 269 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với dietyl ete và dung dịch natri thiosulphate (350 mg) trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và được khuấy. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết bằng dietyl ete và ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 25,8 mg (độ tinh khiết 75%, 46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

Chất trung gian 403

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion

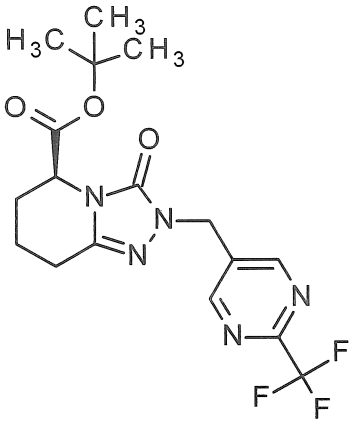


(5S,8RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (66,9 mg, độ tinh khiết 90%, 146 µmol) được hòa tan trong diclometan (6,0 ml, 94 mmol), và mangan(IV) oxit (254 mg, 2,92 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. 47,3 mg (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

Chất trung gian 404

Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

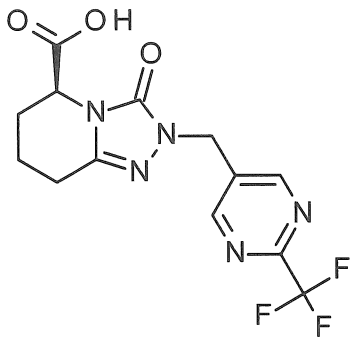


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (16,2 mg, 67,8 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (1,0 ml). Xezi carbonat (33,2 mg, 102 µmol) và 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyrimidin (14,0 mg, 71,2 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 22 mg (độ tinh khiết 11%, 8% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

Chất trung gian 405

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

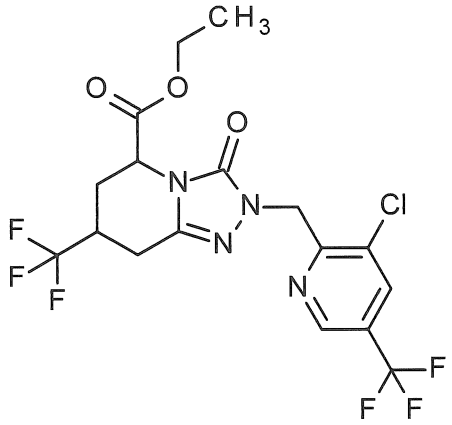


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (22,0 mg, độ tinh khiết 11%, 6 µmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (200 µl), và axit clohydric được hòa tan trong 1,4-dioxan (140 µl, 4,0 M, 550 µmol) được thêm vào. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 22 mg (độ tinh khiết 11%, > 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

Chất trung gian 406

Etyl (5RS,7RS)-2-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



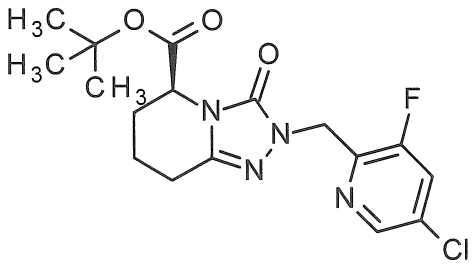
Etyl (5S,7R)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (500 mg, 1,79 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (16 ml). Xezi carbonat (1,46 g, 4,48 mmol) và 3-clo-2-(clometyl)-5-(triflometyl)pyridin (432 mg, 1,88 mmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, và sau đó nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được

làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 859 mg (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 473 [M +H]$^+$

Chất trung gian 407

Tert-butyl (5S)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat

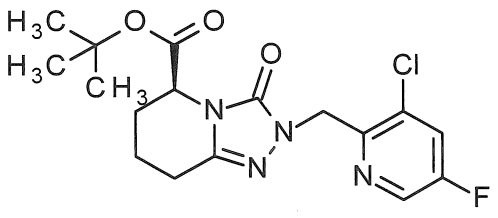


Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (500 mg, 2,09 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (15 ml). Xezi carbonat (1,36 g, 4,18 mmol) và 5-clo-2-(clometyl)-3-flopyridin (395 mg, 2,19 mmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ, và sau đó nước và etyl axetat được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 793 mg (99% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

Chất trung gian 408

Tert-butyl (5S)-2-[(3-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



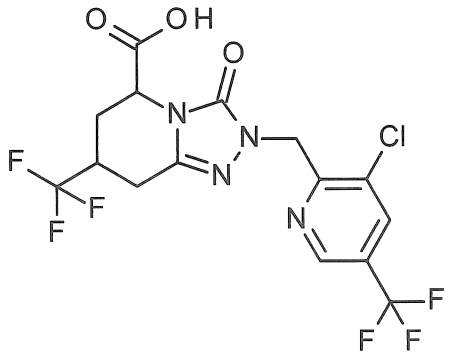
Tert-butyl (5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (452 mg, 1,89 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (41 ml). Xezi carbonat (1,54 g, 4,72 mmol) và 3-clo-2-(clometyl)-5-flopyridin (476 mg, 2,65 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các

pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 842 mg (độ tinh khiết 78%, 91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,66 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

Chất trung gian 409

Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

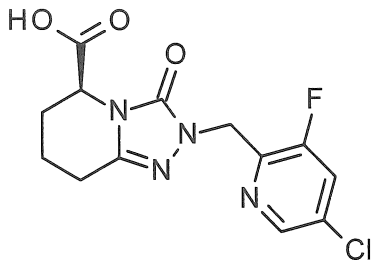


Etyl (5RS,7RS)-2-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (859 mg, 1,82 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (21 ml), và dung dịch natri etoxit (1,09 g, 3,36 mmol, 21% theo khối lượng) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút và qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 846 mg (> 100% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 445 [M +H]$^+$

Chất trung gian 410

Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

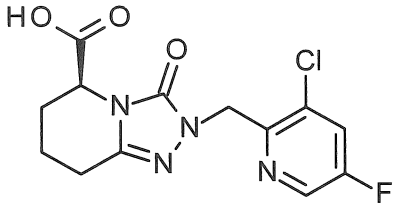


Tert-butyl (5S)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (793 mg, 2,07 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 ml), và axit trifloaxetic (3,2 ml, 41 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, axit trifloaxetic (0,64 ml, 8,2 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 676 mg (độ tinh khiết 89%, 89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

Chất trung gian 411

Axit (5S)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

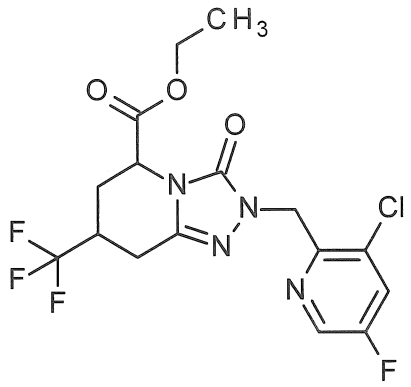


Tert-butyl (5S)-2-[(3-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (842 mg, 2,20 mmol) được hòa tan trong diclometan (14,1 ml), và axit trifloaxetic (3,4 ml, 44 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 1,45 g (độ tinh khiết 58%, 117% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

Chất trung gian 412

Etyl-(5RS,7RS)-2-[(3-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



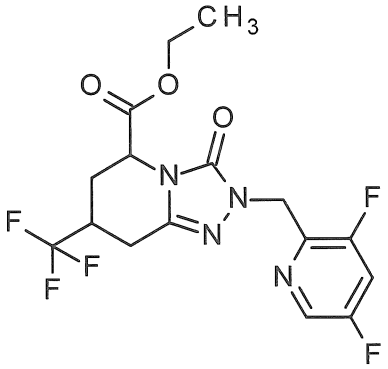
Etyl-(5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (300 mg, 1,07 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (700 mg, 2,15 mmol) và 3-clo-2-(clometyl)-5-flopyridinhydroclorua (254 mg, độ tinh khiết 96%, 1,13 mmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Additional 3-clo-2-(clometyl)-5-flopyridinhydroclorua (254 mg, độ tinh khiết 96%, 1,13 mmol) sau đó được thêm vào và đun nóng ở 60°C qua đêm. Thêm nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứngvà pha hữu cơ được phân tách. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 348 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,187 (1,01), 1,199 (7,45), 1,204 (2,57), 1,216 (16,00), 1,234 (7,55), 1,769 (0,74), 1,799 (1,54), 1,830 (1,61), 1,860 (0,83), 2,073 (0,42), 2,482 (0,94), 2,521 (0,84), 2,716 (1,04), 2,746 (1,26), 2,756 (1,70), 2,786 (1,98), 2,867 (1,23), 2,873 (1,39), 2,877 (1,27), 2,902 (0,68), 2,907 (0,77), 2,913 (0,75), 3,056 (0,40), 3,069 (0,55), 3,077 (0,63), 3,087 (0,58), 3,098 (0,57), 4,145 (0,51), 4,154 (1,19), 4,159 (1,36), 4,171 (3,77), 4,177 (3,81), 4,189 (3,90), 4,195 (3,66), 4,207 (1,35), 4,213 (1,28), 4,222 (0,43), 4,525 (1,71), 4,539 (1,98), 4,553 (1,89), 4,567 (1,64), 4,982 (1,78), 5,021 (4,32), 5,069 (5,20), 5,109 (1,75), 8,118 (2,64), 8,124 (2,83), 8,139 (2,69), 8,145 (2,80), 8,543 (0,91), 8,548 (5,70), 8,555 (5,07).

Chất trung gian 413

Etyl-(5RS,7RS)-2-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

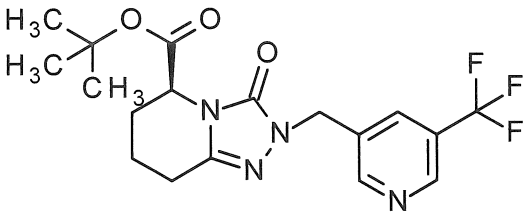


Etyl-(5RS,7RS)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (600 mg, 2,15 mmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (10 ml). Xezi carbonat (1,75 g, 5,37 mmol) và 2-(clometyl)-3,5-diflopyridin (387 mg, 2,36 mmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó ở 60°C qua đêm. 2-(clometyl)-3,5-diflopyridin (100 mg, 0,61 mmol) bổ sung sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun ở 60°C trong 1 giờ, và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Thêm nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và pha hữu cơ được phân tách. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 734 mg (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 407 [M +H]$^+$

<u>Chất trung gian 414</u>

Tert-butyl-(5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat



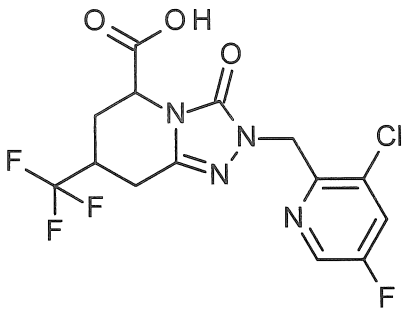
Tert-butyl-(5S)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (154 mg, 645 µmol) được hòa tan trong axetonitril (14 ml). Xezi carbonat (525 mg, 1,61

mmol) và 3-(clometyl)-5-(triflometyl)pyridin (164 mg, 838 µmol) được thêm vào và được khuấy ở 50°C trong 5 giờ và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Lượng chủ yếu của dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và nước và etyl axetat được thêm vào và pha hữu cơ được phân tách. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 26,4 mg (độ tinh khiết 83%, 9% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

Chất trung gian 415

Axit (5RS,7RS)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)

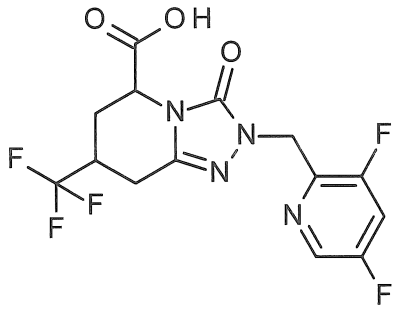


Etyl-(5RS,7RS)-2-[(3-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (348 mg, 824 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và dung dịch natri etoxit (494 mg, 1,52 mmol, 21% theo khối lượng trong etanol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 289 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

Chất trung gian 416

Axit (5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



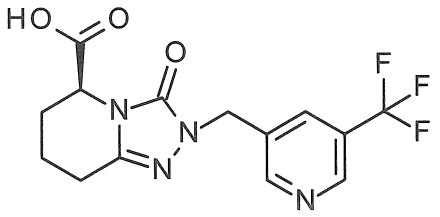
Etyl-(5RS,7RS)-2-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 4 chất đồng phân) (734 mg, độ tinh khiết 93%, 1,69 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (20 ml), và dung dịch natri etoxit (1,01 g, 3,12 mmol, 21% theo khối lượng trong etanol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút và sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 213 mg (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 379 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,309 (1,32), 1,324 (2,78), 1,341 (1,44), 1,774 (0,56), 1,804 (0,56), 2,064 (0,56), 2,072 (0,41), 2,096 (0,40), 2,169 (0,58), 2,224 (1,06), 2,240 (1,22), 2,259 (2,88), 2,275 (3,39), 2,301 (9,72), 2,332 (2,28), 2,455 (0,76), 2,636 (2,41), 2,666 (8,01), 2,701 (8,02), 2,743 (1,91), 2,785 (0,63), 2,849 (0,55), 2,949 (5,55), 2,979 (4,61), 3,848 (0,90), 4,073 (0,62), 4,090 (1,31), 4,108 (1,11), 4,113 (1,20), 4,391 (0,55), 4,405 (0,62), 4,418 (0,62), 4,433 (0,53), 4,665 (5,53), 4,671 (7,00), 4,680 (5,72), 4,685 (5,62), 4,836 (0,65), 4,857 (0,88), 4,874 (0,78), 4,898 (1,52), 4,964 (3,41), 4,998 (11,30), 5,030 (10,17), 5,066 (2,90), 7,468 (0,68), 7,495 (0,65), 7,937 (3,94), 7,943 (4,33), 7,962 (6,26), 7,966 (6,71), 7,984 (4,12), 7,990 (4,32), 8,051 (1,42), 8,420 (0,48), 8,468 (14,61), 8,473 (16,00), 13,619 (0,72).

Chất trung gian 417

Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic

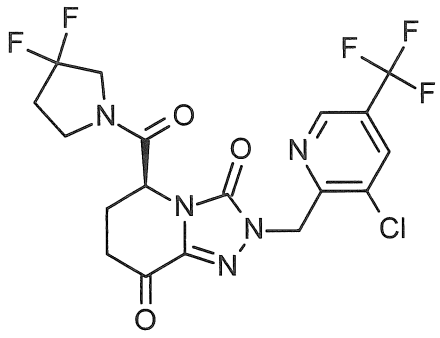


Tert-butyl-(5S)-3-oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (1,13 g, 2,83 mmol) được hòa tan trong diclometan (180 µl), và axit trifloaxetic (4,4 ml, 57 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. 980 mg (101% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

Chất trung gian 418

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion

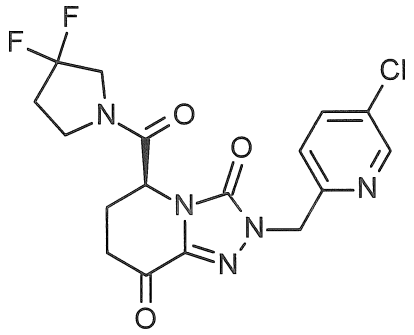


(5S,8RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (58,0 mg, 120 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và mangan(IV) oxit (209 mg, 2,41 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. 49,4 mg (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 480 [M +H]$^+$

Chất trung gian 419

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion

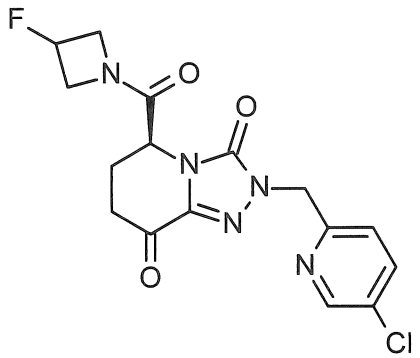


(5S,8RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (103 mg, độ tinh khiết 85%, 211 µmol) được hòa tan trong diclometan (8,7 ml), và mangan(IV) oxit (366 mg, 4,21 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. 79,4 mg (độ tinh khiết 88%, 81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

Chất trung gian 420

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion



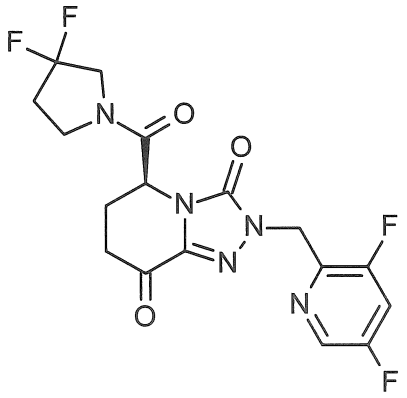
(5S,8RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (48,1 mg, độ tinh khiết 86%, 108 µmol) được hòa tan trong diclometan (800 µl), và mangan(IV) oxit (188 mg, 2,17 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được lọc

qua Celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. 37,1 mg (độ tinh khiết 63%, 57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

Chất trung gian 421

(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion

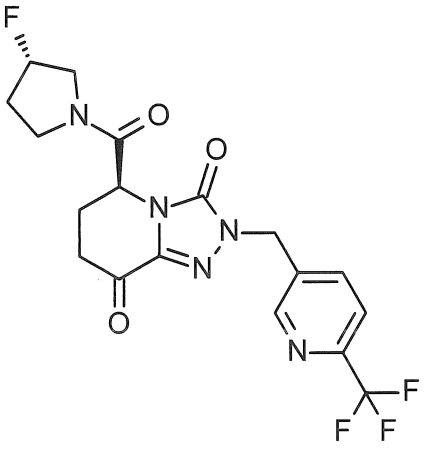


(5S,8RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (112 mg, 270 µmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và mangan(IV) oxit (469 mg, 5,39 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. 61,3 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

Chất trung gian 422

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (chất đồng phân 1)



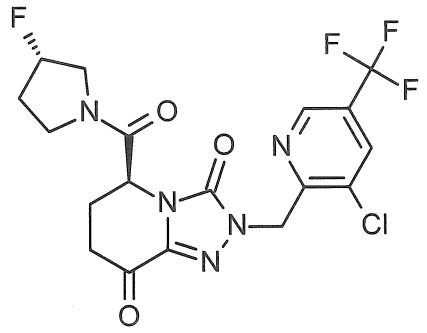
(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (30,0 mg, 69,9 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (180 µl) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Sau đó, Dess-Martin periodinane (35,6 mg, 83,8 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút và ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dess-Martin periodinane (35,6 mg, 83,8 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với dietyl ete và dung dịch natri thiosulphate trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa cho đến khi hai pha đồng nhất. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,60 mg (5% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,86), -0,044 (0,28), -0,035 (0,39), -0,033 (0,39), -0,029 (0,51), -0,027 (0,51), -0,024 (0,56), -0,022 (0,85), -0,020 (1,01), -0,016 (1,69), -0,009 (16,00), 0,007 (14,08), 0,013 (2,08), 0,015 (1,18), 0,018 (0,85), 0,020 (0,56), 0,023 (0,56), 0,025 (0,45), 0,029 (0,34), 0,146 (1,75), 2,113 (0,34), 2,135 (0,34), 2,151 (0,39), 2,193 (0,28), 2,238 (0,45), 2,266 (0,56), 2,292 (0,39), 2,323 (1,35), 2,327 (1,86), 2,331 (1,46), 2,366 (2,37), 2,396 (0,45), 2,424 (0,23), 2,431 (0,28), 2,453 (0,34), 2,523 (4,73), 2,525 (3,66), 2,558 (1,58), 2,612 (0,68), 2,622 (0,62), 2,646 (0,28), 2,664 (1,46), 2,669 (1,80), 2,674 (1,35), 2,709 (2,08), 3,364 (0,56), 3,391 (0,34), 3,400 (0,34), 3,418 (0,28), 3,435 (0,34), 3,507 (0,28), 3,534 (0,34), 3,544 (0,34), 3,651 (0,62), 3,673 (0,56), 3,681 (0,68), 3,702 (0,51), 3,711 (0,56), 3,749 (0,34), 3,792 (0,23), 3,815 (0,34), 3,841 (0,68), 3,889 (0,39), 3,919 (0,39), 3,948 (0,34), 5,029 (0,68), 5,068 (0,45), 5,081 (0,85), 5,185 (0,51), 5,224 (2,14), 5,239 (1,52), 5,245 (1,86), 5,285 (0,73), 5,417 (0,51), 5,541 (0,28), 7,928 (0,96), 7,948 (2,93), 7,965 (1,52), 7,987 (0,51), 8,535 (0,45), 8,699 (1,75).

Chất trung gian 423

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion



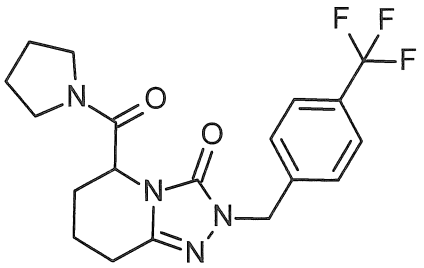
(5S,8SR)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (93,0 mg, 201 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml), và mangan(IV) oxit (349 mg, 4,01 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. 75,5 mg (82% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 462 [M +H]$^+$

Ví dụ thực hiện sáng chế:

Ví dụ 1

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-[4-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (70,0 mg, 296 µmol) được hòa tan trong 5,0 ml axetonitril, sau đó xezi carbonat (145 mg, 444 µmol) và 1-(bromometyl)-4-(triflometyl)benzen (85,0 mg, 356 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được khuấy bằng 1 ml nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95 % B , 40 phút 0%B. Thời gian chạy trên mỗi lần phân tách là 40 phút. Phát hiện:

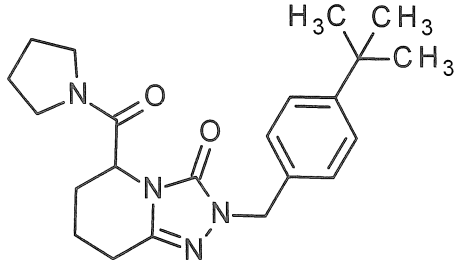
210 nm). Các phần sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và làm đông khô. Theo cách này, 92 mg (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,61 - 1,84 (m , 4H), 1,86 - 2,11 (m , 4H), 2,45- 2,68 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,41 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,41 - 7,47 (m , 2H), 7,68 - 7,74 (m , 2H).

Ví dụ 2

(5RS)-2-(4-Tert-butylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



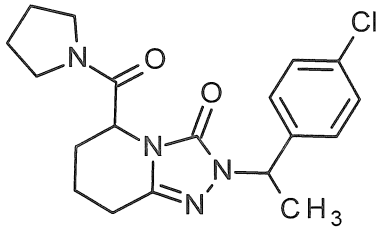
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) được hòa tan trong 3,0 ml axetonitril, sau đó xezi carbonat (103 mg, 317 µmol) và 1-(bromometyl)-4-Tert-butylbenzen (47 µl, 250 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được khuấy bằng 1 ml nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95 % B , 40 phút 0%B. Thời gian chạy trên mỗi lần phân tách là 40 phút. Phát hiện: 210 nm). Các phần sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và làm đông khô. Theo cách này, 63 mg (81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,26 (s, 9H), 1,61 - 1,84 (m , 4H), 1,87 - 2,10 (m , 4H), 2,46 - 2,65 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,41 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,70 - 4,73 (m , 3H), 7,13 - 7,18 (m , 2H), 7,31 - 7,37 (m , 2H).

Ví dụ 3

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Clophenyl)etyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) được hòa tan trong 3,0 ml axetonitril, sau đó xezi carbonat (103 mg, 317 µmol) và 1-[(1RS)-1-bromoetyl]-4-clobenzen (triệt quang) (55,7 mg, 254 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được khuấy bằng 1 ml nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95 % B , 40 phút 0%B. Thời gian chạy trên mỗi lần phân tách là 40 phút. Phát hiện: 210 nm). Các phần sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và làm đông khô. Theo cách này, 56 mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

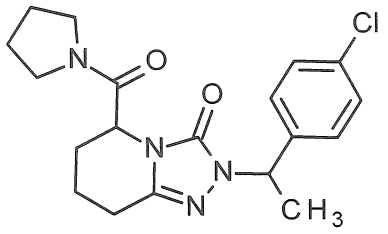
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,57 – 1,64 (m , 3H), 1,64 -1,82 (m , 4H), 1,86 - 2,10 (m , 4H), 2,50 - 2,69 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,18 - 3,39 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,41 - 3,50 (m , 1H), 3,56 - 3,65 (m , 1H), 4,67 – 4,75 (td, 1H), 5,25 - 5,33 (m , 1H), 7,28 - 7,41 (m , 4H).

Trong mẻ khác của hợp chất nêu ở đề mục, axit (5RS)-2-[(1RS)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (392 mg, độ tinh khiết 90%, 1,10 mmol) được hòa tan trong 12 ml THF. Trietylamin (310 µl, 2,2 mmol), HATU (542 mg, 1,43 mmol) và pyrolidin (110 µl, 1,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong argon ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và sau đó về cơ bản được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào trong etyl axetat/nước. Sau khi chiết và loại bỏ pha hữu cơ, pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơs được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được làm khô qua natri

sulphate. Phần còn lại sau khi cô đặc và sấy khô trong áp suất giảm được hòa tan trong axetonitril/nước và được phân tách thành 2 mẻ thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm kết hợp được cô đặc trong áp suất giảm và được làm khô. Theo cách này, 293 mg 56 mg (độ tinh khiết 98%, 70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang triệt quang.

Ví dụ 4

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Clophenyl)etyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 3)



(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Clophenyl)etyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng hai lần sắc kí lỏng điều chế trên pha bất đối. Trước tiên, chất đồng phân lập thể 4 được phân tách bằng sắc kí lỏng điều chế trên pha bất đối [chuẩn bị mẫu: 392 mg được hòa tan trong 10 ml etanol; thể tích nạp: 2,0 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5µm, 250 x 50 mm; rửa giải: etanol, tốc độ dòng: 15,0 ml/phút; nhiệt độ 50°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Tạo thành 61 mg chất đồng phân lập thể 4 mà được rửa giải cuối cùng.

Trong bước hai, các phần kết hợp của ba chất đồng phân lập thể còn lại được hòa tan và được phân tách lại [mẫu trong 10 ml etanol; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5µm, 250 x 50 mm; rửa giải: nước/etanol: isocratic 50% etanol; tốc độ dòng: 15,0 ml/phút; nhiệt độ 50°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Tạo thành, theo trình tự rửa giải, 51 mg chất đồng phân 1, 62 mg chất đồng phân 2 và 53 mg chất đồng phân 3.

Chất đồng phân 3:

Sự quay đặc hiệu: -145,16 (589 nm, 0,2450 g/100 cm^3 MeOH)

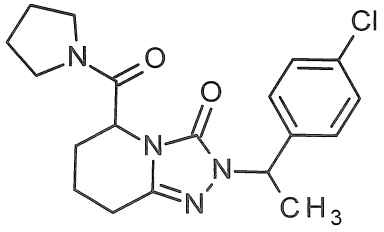
HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,74 phút, d.e./e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OX-H 250 x 4,6 mm; rửa giải: etanol; tốc độ dòng: 1 ml/phút; 50°C; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,61 (d, 3H), 1,68 – 1,74 (m , 2H); 1,74 - 1,83 (m , 2H), 1,87 – 1,98 (m , 3H), 1,98 - 2,07 (m , 1H), 2,50 - 2,59 (m , 1H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 2,65 (dt, 1H), 3,21 - 3,39 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,45 (dt, 1H), 3,60 (dt, 1H), 4,70 (dd, 1H), 5,28 (q, 1H), 7,30 - 7,34 (m , 2H), 7,36 - 7,40 (m , 2H).

Ví dụ 5

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Clophenyl)etyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 4)



(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Clophenyl)etyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng hai lần sắc kí lỏng điều chế trên pha bất đối. Trước tiên, chất đồng phân lập thể 4 được phân tách bằng sắc kí lỏng điều chế trên pha bất đối [chuẩn bị mẫu: 392 mg được hòa tan trong 10 ml etanol; thể tích nạp: 2,0 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5µm, 250 x 50 mm; rửa giải: etanol, tốc độ dòng: 15,0 ml/phút; nhiệt độ 50°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Tạo thành 61 mg chất đồng phân lập thể 4 mà được rửa giải cuối cùng.

Trong bước hai, các phần kết hợp của ba chất đồng phân lập thể còn lại được hòa tan và được phân tách lại [mẫu trong 10 ml etanol; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5µm, 250 x 50 mm; rửa giải: nước/etanol: isocratic 50% etanol; tốc độ dòng: 15,0 ml/phút; nhiệt độ 50°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Tạo thành, theo trình tự rửa giải, 51 mg chất đồng phân 1, 62 mg chất đồng phân 2 và 53 mg chất đồng phân 3.

Chất đồng phân 4:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 12,6 phút, d.e./e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OX-H 250 x 4,6 mm; rửa giải: etanol; tốc độ dòng: 1 ml/phút; 50°C; Phát hiện UV: 220 nm].

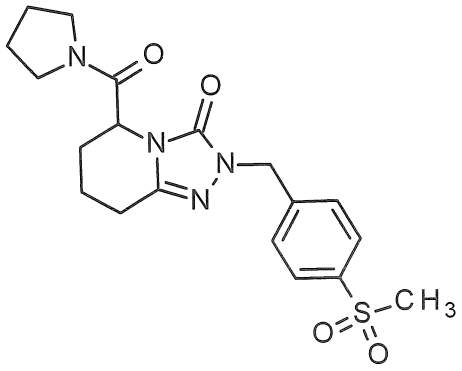
Sự quay đặc hiệu: +134,80 (589 nm, 0,2500 g/100 cm^3 MeOH)

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

1H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,60 (d, 3H), 1,63 - 1,82 (m , 4H), 1,85 - 2,09 (m , 4H), 2,50 - 2,61 (m , 1H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 2,65 (dt, 1H), 3,23 (dt, 1H), 3,28 - 3,36 (m , 1H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,45 (dt, 1H), 3,60 (dt, 1H), 4,72 (dd, 1H), 5,29 (q, 1H), 7,29 - 7,33 (m , 2H), 7,37 - 7,41 (m , 2H).

Ví dụ 6

(5RS)-2-[4-(Metylsulphonyl)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



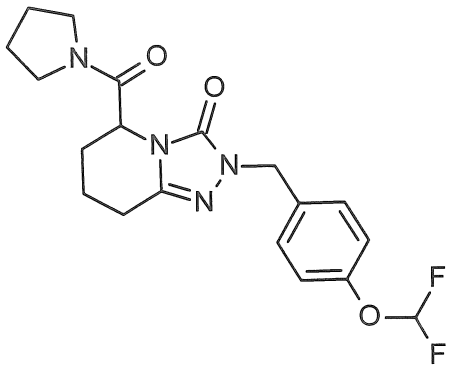
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) được hòa tan trong 3,0 ml axetonitril, sau đó xezi carbonat (103 mg, 317 µmol) và 1-(bromometyl)-4-(metylsulphonyl)benzen (68,5 mg, 275 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong argon qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được khuấy bằng 1 ml nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95 % B , 40 phút 0%B. Thời gian chạy trên mỗi lần phân tách là 40 phút. Phát hiện: 210 nm). Các phần sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và làm đông khô. Theo cách này, 71 mg (82% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,96 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,61 - 1,84 (m , 4H), 1,87 - 2,12 (m , 4H), 2,47 - 2,69 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,20 (s, 3H), 3,22 - 3,40 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,45 - 7,51 (m , 2H), 7,87 - 7,92 (m , 2H).

Ví dụ 7

(5RS)-2-[4-(Diflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



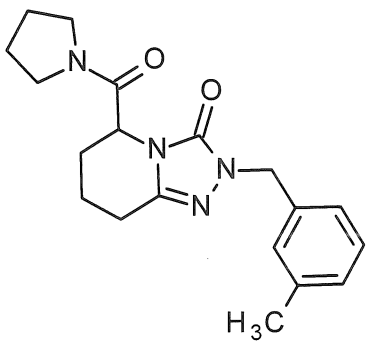
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) được hòa tan trong 3,0 ml axetonitril, sau đó xezi carbonat (103 mg, 317 µmol) và 1-(bromometyl)-4-(diflometoxy)benzen (60,2 mg, 254 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong argon qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được khuấy bằng 1 ml nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95 % B , 40 phút 0%B. Thời gian chạy trên mỗi lần phân tách là 40 phút. Phát hiện: 210 nm). Các phần sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và làm đông khô. Sản phẩm thu được được tinh chế lần thứ hai bởi HPLC điều chế như trên. Theo cách này, sau khi cô đặc lại và làm đông khô, 29 mg (35% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 393 $[M+H]^+$

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,61 - 1,84 (m , 4H), 1,87 - 2,11 (m , 4H), 2,46 - 2,66 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,40 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,11 - 7,17 (m , 2H), 7,20 (s, 1H) 7,25 – 7,31 (m , 2H).

<u>Ví dụ 8</u>

(5RS)-2-(3-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



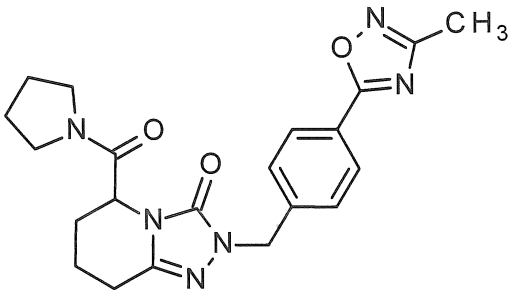
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (45,0 mg, 190 µmol) và xezi carbonat (93,1 mg, 286 µmol) được tạo huyền phù trong 3,0 ml axetonitril, sau đó 1-(bromometyl)-3-metylbenzen (31 µl, 230 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trước tiên trong 2 giờ, sau đó thêm qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, và sau đó được làm khô qua natri sulphate. Phần còn lại obtained after filttỉ lện và Concentration trong áp suất giảm được hòa tan trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phần sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và làm đông khô, và được làm khô tiếp trong áp suất giảm. Theo cách này, 35,1 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,63 - 1,84 (m , 4H), 1,88 - 2,09 (m , 4H), 2,28 (s, 3H), 2,45 - 2,65 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,26 (dt, 1H) 3,36 (dt, 1H) 3,40 - 3,66 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,70 - 4,79 (m , 3H), 6,99 - 7,10 (m , 3H), 7,21 (t, 1H).

Ví dụ 9

(5RS)-2-[4-(3-Metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (55,0 mg, 233 µmol) và xezi carbonat (114 mg, 349 µmol) được tạo huyền phù trong 3,0 ml axetonitril, sau đó 5-[4-(bromometyl)phenyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol (70,7 mg, 279 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trước tiên trong 2 giờ, sau đó thêm qua đêm. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra với dung

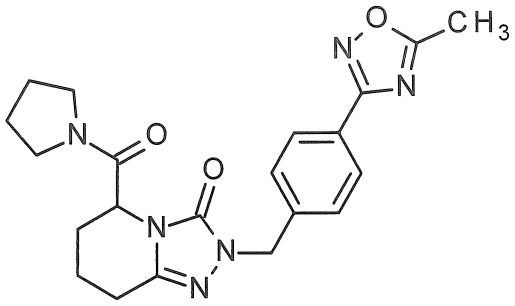
dịch và được rửa bằng axetonitril. Dịch lọc được cô đặc, được đưa vào trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phần sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách này, 42,0 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,26 phút; MS (ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,64 - 1,85 (m , 4H), 1,88 - 2,12 (m , 4H), 2,42 (s, 3H), 2,45 - 2,70 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,20 - 3,57 (m , 3H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,63 (dt, 1H), 4,73 - 4,78 (m , 1H), 4,93 (s, 2H), 7,44 - 7,48 (m , 2H), 8,04 - 8,08 (m , 2H).

Ví dụ 10

(5RS)-2-[4-(5-Metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (60,0 mg, 254 µmol) và xezi carbonat (124 mg, 381 µmol) được tạo huyền phù trong 3,0 ml axetonitril, sau đó 5-[4-(bromometyl)phenyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol (70,7 mg, 279 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra với dung dịch và dịch lọc được cô đặc. Làm khô trong áp suất giảm sau đó là tinh chế bằng sắc kí (Thiết bị: Waters Prep LC/MS System, cột: Phenomenex Kinetex C18 5µm 100x30 mm; chất rửa giải A: nước, chất rửa giải B: axetonitril, tốc độ dòng: 65 ml/phút cộng 5 ml 2% axit formic trong nước, nhiệt độ phòng, bước sóng 200-400 nm, nạp tại cột (nạp hoàn tất); profin gradient: 0 đến 2 phút 10% chất rửa giải B, 2 đến 2,2 phút đến 20% chất rửa giải B, 2,2 đến 7 phút đến 60% chất rửa giải B, 7 đến 7,5 phút đến 92% chất rửa giải B, 7,5 đến 9 phút ở 92% B). Các phần

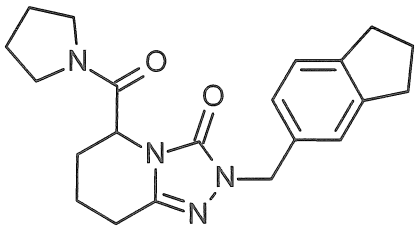
sản phẩm được làm đông khô. Tạo thành 57,6 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,62 - 1,85 (m , 4H), 1,88 - 2,12 (m , 4H), 2,48 - 2,72 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 2,86 (s, 3H), 3,22 - 3,41 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,63 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,84 – 4,95 (m , 2H), 7,38 - 7,43 (m , 2H), 7,93 - 7,98 (m , 2H).

Ví dụ 11

(5RS)-2-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylmetyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (75,4 mg, 316 µmol) và xezi carbonat (154 mg, 474 µmol) được tạo huyền phù trong 3,0 ml axetonitril, sau đó 5-(bromometyl)indan (100 mg, khoảng độ tinh khiết 80%, about 379 µmol) được thêm vào, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và sau đó để qua cuối tuần ở nhiệt độ phòng. Để chuyển hóa tiếp, xezi carbonat (206 mg, 632 µmol) và 5-(bromometyl)indane (100 mg, khoảng độ tinh khiết 80%, khoảng 379 µmol) được thêm một lần nữa và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Để tinh chế, chất kết tủa có mặt được lọc ra với dung dịch và discarded. Dịch lọc được cô đặc, được đưa vào trong axetonitril/DMSO/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 250x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 27 phút 5%A, 38 phút 5%A, 38 phút 5%A, 39min 90% A; tốc độ dòng: 50ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách này, 77,2 mg (67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

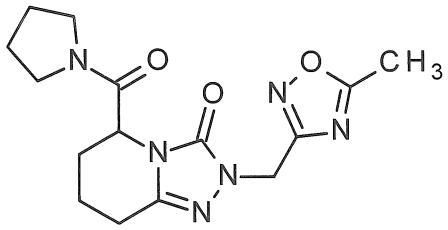
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,64 - 1,74 (m , 2H), 1,79 (quint; 2H) 1,88 - 2,09 (m , 6H), 2,46 - 2,64 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 2,81 (t,

4H), 3,25 (dt, 1H), 3,36 (dt, 1 H), 3,42 - 3,68 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,67 - 4,79 (m , 3H), 6,99 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (d, 1H).

Ví dụ 12

(5RS)-2-[(5-Metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



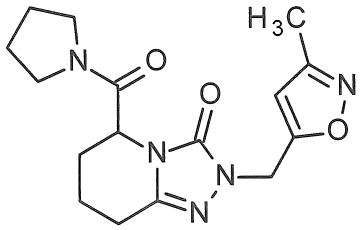
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (30,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (62,1 mg, 190 µmol) và 3-(bromometyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol (23,6 mg, 133 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 19,0 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 333 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,701 (0,70), 1,713 (0,92), 1,717 (0,99), 1,727 (0,86), 1,776 (1,37), 1,789 (2,33), 1,803 (1,73), 1,817 (0,51), 1,899 (0,57), 1,913 (1,61), 1,926 (2,10), 1,940 (1,46), 1,952 (0,51), 1,969 (0,52), 1,979 (0,49), 2,023 (0,40), 2,040 (0,41), 2,052 (0,41), 2,518 (0,65), 2,522 (0,41), 2,568 (3,66), 2,573 (16,00), 2,590 (1,04), 2,598 (1,52), 2,866 (2,48), 3,247 (0,78), 3,256 (0,75), 3,260 (0,64), 3,270 (1,32), 3,284 (1,11), 3,310 (3,45), 3,324 (2,02), 3,338 (1,66), 3,348 (0,84), 3,352 (0,93), 3,362 (0,92), 3,376 (0,44), 3,460 (0,74), 3,466 (0,54), 3,474 (0,47), 3,480 (0,91), 3,494 (0,41), 3,599 (0,41), 3,613 (0,84), 3,619 (0,43), 3,626 (0,48), 3,633 (0,70), 4,494 (1,93), 4,720 (0,77), 4,727 (0,88), 4,732 (0,99), 4,740 (0,78), 4,857 (1,33), 4,889 (3,17), 4,928 (3,18), 4,960 (1,36).

Ví dụ 13

(5RS)-2-[(3-Metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



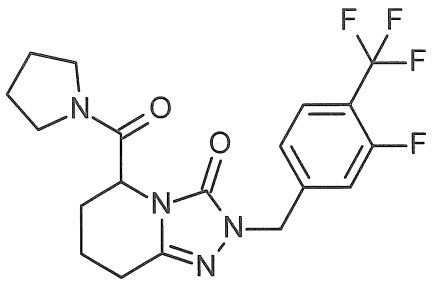
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (40,0 mg, 169 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (82,7 mg, 254 µmol) và 5-(bromometyl)-3-metyl-1,2-oxazole (32,8 mg, 186 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày, hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 18,6 mg (33% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,87), 0,008 (0,76), 1,686 (0,49), 1,709 (0,99), 1,720 (1,17), 1,732 (0,87), 1,753 (0,57), 1,772 (1,53), 1,789 (2,62), 1,806 (2,01), 1,822 (0,60), 1,892 (0,62), 1,909 (1,85), 1,925 (2,33), 1,942 (1,50), 1,959 (0,66), 1,972 (0,52), 1,983 (0,78), 1,995 (0,71), 2,004 (0,63), 2,014 (0,50), 2,019 (0,48), 2,030 (0,68), 2,039 (0,56), 2,046 (0,46), 2,055 (0,49), 2,201 (16,00), 2,215 (0,69), 2,417 (0,49), 2,523 (1,09), 2,565 (0,86), 2,580 (0,74), 2,590 (0,68), 2,602 (1,21), 2,615 (0,66), 2,643 (0,48), 3,242 (0,75), 3,254 (0,74), 3,271 (1,33), 3,288 (0,70), 3,322 (0,97), 3,339 (1,33), 3,351 (0,50), 3,357 (0,70), 3,369 (0,78), 3,454 (0,86), 3,462 (0,63), 3,471 (0,53), 3,479 (1,08), 3,496 (0,47), 3,589 (0,50), 3,606 (1,03), 3,614 (0,52), 3,623 (0,59), 3,631 (0,79), 3,703 (0,42), 4,495 (0,41), 4,510 (0,41), 4,723 (0,92), 4,732 (1,05), 4,738 (1,20), 4,747 (0,90), 4,940 (4,70), 4,982 (0,54), 6,223 (3,16).

Ví dụ 14

(5RS)-2-[3-Flo-4-(triflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



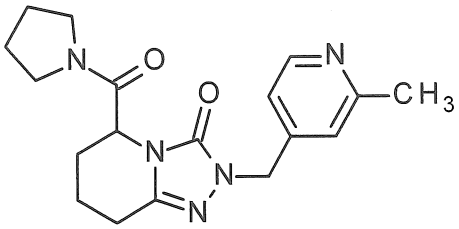
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (40,0 mg, 169 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (82,7 mg, 254 µmol) và 4-(bromometyl)-2-flo-1-(triflometyl)benzen (47,9 mg, 186 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong 48 giờ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 48,9 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,00), 0,008 (1,79), 1,235 (0,49), 1,681 (1,63), 1,695 (1,81), 1,706 (1,87), 1,719 (2,35), 1,731 (2,76), 1,743 (2,21), 1,756 (2,58), 1,774 (5,53), 1,792 (8,57), 1,809 (6,54), 1,819 (2,30), 1,826 (3,06), 1,837 (3,80), 1,845 (1,54), 1,854 (1,49), 1,893 (2,04), 1,910 (5,29), 1,926 (6,37), 1,943 (3,93), 1,960 (1,38), 1,975 (1,13), 1,987 (1,15), 2,000 (1,81), 2,020 (3,43), 2,045 (1,84), 2,056 (1,54), 2,063 (1,50), 2,071 (1,41), 2,080 (0,76), 2,091 (0,52), 2,327 (0,60), 2,519 (4,26), 2,563 (2,70), 2,573 (2,53), 2,588 (2,17), 2,602 (2,17), 2,614 (3,60), 2,626 (2,07), 2,644 (1,03), 2,656 (1,47), 2,669 (1,30), 2,710 (0,51), 3,097 (1,58), 3,233 (1,25), 3,250 (2,51), 3,262 (2,74), 3,279 (4,78), 3,297 (3,97), 3,328 (2,43), 3,346 (4,21), 3,358 (1,68), 3,364 (2,26), 3,376 (2,38), 3,393 (1,08), 3,443 (1,37), 3,460 (2,81), 3,468 (2,17), 3,478 (1,79), 3,485 (3,40), 3,502 (1,52), 3,593 (1,77), 3,610 (3,23), 3,618 (1,80), 3,627 (1,95), 3,635 (2,43), 3,652 (1,15), 3,711 (0,75), 4,755 (3,09), 4,764 (3,43), 4,769 (4,01), 4,779 (2,85), 4,948 (16,00), 4,985 (0,48), 7,248 (3,78), 7,268 (4,07), 7,296 (3,67), 7,326 (3,62), 7,755 (2,93), 7,775 (5,28), 7,794 (2,72).

Ví dụ 15

(5RS)-2-[(2-Metylpyridin-4-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



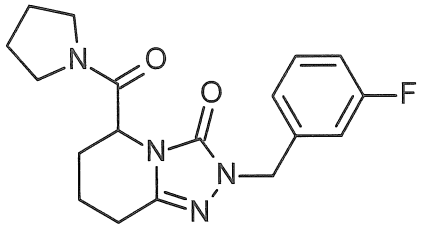
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (40,0 mg, 169 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (82,7 mg, 254 µmol) và 4-(clometyl)-2-metylpyridin hydroclorua (33,2 mg, 186 µmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và để thêm ở 85°C trong 24 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha nước được điều chỉnh đến pH 7 bằng natri hydrogencarbonat. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tạo huyền phù trong etanol. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc. 51,6 mg (độ tinh khiết 94%, 84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,51 phút; MS (ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,03), -0,008 (8,61), 0,008 (8,84), 0,146 (0,99), 1,038 (4,77), 1,055 (9,73), 1,072 (4,87), 1,355 (0,51), 1,679 (0,92), 1,692 (1,03), 1,704 (0,90), 1,763 (1,74), 1,780 (3,17), 1,797 (5,03), 1,814 (3,79), 1,833 (1,56), 1,912 (1,91), 1,920 (2,09), 1,927 (2,48), 1,935 (2,30), 1,945 (1,86), 1,952 (1,54), 2,055 (2,57), 2,328 (1,26), 2,366 (0,94), 2,523 (4,09), 2,568 (1,54), 2,583 (1,35), 2,594 (1,42), 2,609 (1,19), 2,618 (1,26), 2,629 (1,81), 2,642 (1,29), 2,673 (16,00), 2,698 (2,66), 2,710 (1,22), 3,087 (0,44), 3,247 (0,78), 3,264 (1,52), 3,277 (1,38), 3,293 (2,27), 3,310 (1,08), 3,335 (1,19), 3,352 (2,36), 3,370 (1,38), 3,382 (1,33), 3,399 (0,76), 3,413 (1,97), 3,431 (5,39), 3,449 (5,39), 3,459 (1,01), 3,466 (2,18), 3,476 (1,77), 3,484 (1,45), 3,501 (2,20), 3,518 (1,19), 3,593 (1,65), 3,610 (2,43), 3,626 (1,86), 3,634 (2,11), 3,652 (1,56), 3,725 (1,54), 4,020 (1,93), 4,753 (0,46), 4,791 (1,58), 4,805 (2,59), 4,815 (1,52), 4,930 (0,85), 5,057 (0,48), 5,101 (4,04), 5,112 (3,93), 5,157 (0,48), 7,543 (1,58), 7,555 (1,61), 7,575 (2,75), 7,833 (0,57), 8,664 (0,57), 8,679 (0,73), 8,703 (2,85), 8,717 (2,53).

Ví dụ 16

(5RS)-2-(3-Flobenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



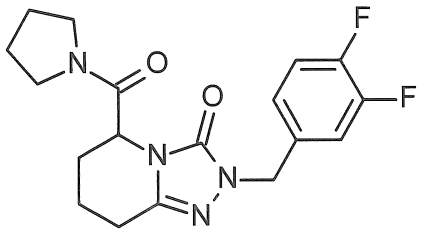
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (103 mg, 317 µmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (42,0 mg, 222 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 48,0 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 345 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,74), -0,008 (6,59), 0,008 (5,85), 0,146 (0,74), 1,673 (0,74), 1,685 (1,06), 1,699 (1,41), 1,709 (1,99), 1,722 (2,31), 1,733 (1,90), 1,746 (0,96), 1,755 (1,35), 1,773 (3,66), 1,791 (6,30), 1,808 (4,79), 1,824 (1,38), 1,893 (1,48), 1,910 (4,24), 1,926 (5,17), 1,943 (3,15), 1,960 (1,38), 1,983 (1,03), 1,994 (1,80), 2,005 (1,73), 2,021 (1,22), 2,036 (1,48), 2,047 (1,06), 2,053 (1,03), 2,062 (1,06), 2,072 (3,92), 2,088 (0,42), 2,322 (0,58), 2,327 (0,84), 2,332 (0,61), 2,366 (0,64), 2,518 (3,63), 2,522 (3,05), 2,564 (2,02), 2,579 (1,61), 2,593 (1,51), 2,605 (2,80), 2,617 (1,54), 2,636 (0,71), 2,647 (1,09), 2,660 (0,84), 2,665 (0,80), 2,669 (0,93), 2,674 (0,71), 2,709 (0,74), 3,230 (0,90), 3,247 (1,83), 3,259 (1,90), 3,276 (3,31), 3,294 (2,38), 3,328 (2,60), 3,346 (3,44), 3,357 (1,29), 3,364 (1,73), 3,375 (1,96), 3,393 (0,93), 3,439 (1,00), 3,457 (2,12), 3,464 (1,54), 3,474 (1,22), 3,482 (2,70), 3,499 (1,19), 3,595 (1,22), 3,611 (2,41), 3,619 (1,19), 3,628 (1,41), 3,636 (1,86), 3,653 (0,84), 4,740 (2,22), 4,750 (2,47), 4,756 (2,89), 4,765 (2,18), 4,836 (16,00), 7,005 (1,77), 7,031 (1,90), 7,036 (1,70), 7,057 (2,86), 7,076 (3,37), 7,087 (0,96), 7,103 (1,86), 7,110 (1,67), 7,124 (1,09), 7,131 (1,03), 7,356 (1,83), 7,372 (2,09), 7,376 (2,70), 7,391 (2,67), 7,396 (1,67), 7,411 (1,41).

Ví dụ 17

(5RS)-2-(3,4-Diflobenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



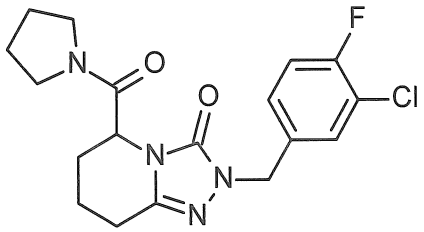
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (103 mg, 317 µmol) và 4-(bromometyl)-1,2-diflobenzen (46,0 mg, 222 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 51,4 mg (67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 363 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,10), 0,008 (0,79), 1,659 (0,87), 1,666 (0,94), 1,678 (1,26), 1,692 (1,49), 1,720 (2,53), 1,730 (1,97), 1,744 (1,22), 1,755 (1,63), 1,773 (4,14), 1,791 (6,91), 1,808 (5,24), 1,824 (1,51), 1,893 (1,74), 1,909 (4,73), 1,926 (5,77), 1,942 (3,55), 1,960 (1,63), 1,983 (1,35), 1,994 (2,27), 2,007 (2,54), 2,016 (1,71), 2,034 (1,69), 2,044 (1,27), 2,051 (1,22), 2,060 (1,18), 2,069 (0,65), 2,079 (0,40), 2,519 (2,58), 2,561 (2,09), 2,576 (1,78), 2,591 (1,72), 2,603 (3,08), 2,615 (1,71), 2,633 (0,78), 2,645 (1,17), 2,657 (0,59), 3,229 (1,01), 3,246 (2,10), 3,258 (2,34), 3,275 (4,13), 3,293 (3,31), 3,325 (2,59), 3,343 (3,64), 3,355 (1,42), 3,361 (1,92), 3,373 (2,02), 3,391 (0,93), 3,438 (1,10), 3,456 (2,33), 3,463 (1,76), 3,473 (1,45), 3,480 (2,91), 3,497 (1,27), 3,592 (1,40), 3,609 (2,74), 3,617 (1,46), 3,625 (1,61), 3,633 (2,09), 3,650 (0,96), 4,737 (2,62), 4,746 (2,87), 4,752 (3,26), 4,761 (2,48), 4,816 (16,00), 7,061 (1,51), 7,067 (1,55), 7,072 (1,61), 7,077 (1,78), 7,083 (1,77), 7,087 (1,69), 7,093 (1,61), 7,230 (1,48), 7,235 (1,43), 7,249 (1,57), 7,255 (1,72), 7,258 (1,78), 7,264 (1,49), 7,278 (1,47), 7,283 (1,38), 7,373 (1,70), 7,394 (3,23), 7,400 (1,93), 7,415 (1,77), 7,421 (3,17), 7,442 (1,48).

Ví dụ 18

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



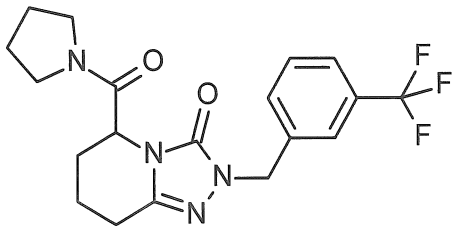
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (103 mg, 317 µmol) và 4-(bromometyl)-2-clo-1-flobenzen (49,7 mg, 222 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 57,0 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 379 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,11), 1,666 (0,83), 1,679 (1,17), 1,692 (1,58), 1,703 (2,12), 1,717 (2,65), 1,727 (2,06), 1,755 (1,33), 1,773 (4,00), 1,790 (6,78), 1,807 (5,21), 1,824 (1,52), 1,892 (1,58), 1,909 (4,70), 1,926 (5,86), 1,942 (3,78), 1,960 (1,52), 1,978 (1,20), 1,989 (2,08), 2,001 (2,02), 2,016 (1,38), 2,031 (1,61), 2,042 (1,22), 2,049 (1,16), 2,057 (1,13), 2,067 (0,64), 2,084 (0,41), 2,328 (0,44), 2,561 (2,11), 2,576 (1,68), 2,590 (1,62), 2,602 (3,04), 2,614 (1,70), 2,632 (0,75), 2,644 (1,17), 2,656 (0,60), 2,670 (0,54), 2,710 (0,50), 3,226 (0,91), 3,243 (1,93), 3,256 (1,96), 3,273 (3,44), 3,290 (2,06), 3,326 (2,63), 3,344 (3,57), 3,356 (1,39), 3,362 (1,83), 3,374 (2,03), 3,391 (0,92), 3,436 (1,07), 3,453 (2,27), 3,461 (1,71), 3,471 (1,36), 3,478 (2,85), 3,495 (1,24), 3,591 (1,30), 3,608 (2,66), 3,616 (1,36), 3,625 (1,55), 3,633 (2,06), 3,649 (0,94), 4,737 (2,43), 4,746 (2,77), 4,752 (3,15), 4,761 (2,37), 4,818 (16,00), 7,219 (1,38), 7,225 (1,49), 7,231 (1,52), 7,241 (2,09), 7,246 (2,05), 7,252 (1,89), 7,258 (1,86), 7,371 (3,67), 7,394 (4,98), 7,415 (2,94), 7,430 (2,84), 7,435 (2,61), 7,448 (2,75), 7,453 (2,63).

Ví dụ 19

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



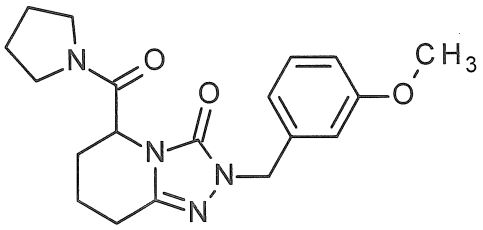
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (3,0 ml). Xezi carbonat (103 mg, 317 µmol) và 1-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzen (53,1 mg, 222 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 60,6 mg (72% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,664 (0,98), 1,668 (0,95), 1,678 (1,17), 1,682 (1,23), 1,691 (0,96), 1,722 (1,76), 1,728 (1,61), 1,737 (1,14), 1,744 (0,88), 1,768 (1,18), 1,779 (4,61), 1,791 (7,62), 1,802 (5,64), 1,813 (1,54), 1,903 (1,45), 1,914 (4,15), 1,925 (5,43), 1,936 (3,45), 1,947 (0,98), 1,970 (0,90), 1,987 (1,15), 1,993 (1,84), 2,002 (1,65), 2,019 (0,96), 2,024 (1,13), 2,029 (1,12), 2,035 (1,30), 2,043 (1,30), 2,048 (1,39), 2,053 (1,22), 2,058 (0,65), 2,067 (0,45), 2,071 (0,45), 2,520 (1,58), 2,566 (1,45), 2,601 (1,51), 2,608 (2,81), 2,616 (1,71), 2,629 (0,89), 2,636 (1,43), 2,645 (0,69), 3,239 (1,12), 3,251 (2,30), 3,259 (1,97), 3,270 (3,23), 3,282 (1,50), 3,346 (3,70), 3,354 (1,55), 3,358 (1,83), 3,365 (2,29), 3,377 (1,04), 3,447 (1,17), 3,459 (2,47), 3,464 (1,70), 3,471 (1,50), 3,476 (2,81), 3,487 (1,25), 3,604 (1,37), 3,615 (2,62), 3,620 (1,48), 3,626 (1,60), 3,631 (2,16), 3,642 (1,05), 4,755 (2,69), 4,761 (2,92), 4,765 (3,15), 4,771 (2,50), 4,926 (16,00), 7,508 (2,83), 7,521 (3,83), 7,579 (2,39), 7,591 (4,65), 7,604 (2,52), 7,624 (5,77), 7,653 (3,72), 7,665 (2,53).

Ví dụ 20

(5RS)-2-(3-Metoxybenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



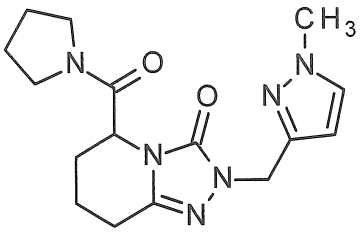
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (72,4 mg, 222 µmol) và 1-(bromometyl)-3-metoxybenzen (44,7 mg, 222 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 24,0 mg (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,21 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (0,70), 1,685 (0,46), 1,717 (0,93), 1,754 (0,42), 1,772 (1,40), 1,789 (2,40), 1,806 (1,85), 1,823 (0,54), 1,893 (0,57), 1,909 (1,70), 1,926 (2,17), 1,942 (1,40), 1,960 (0,57), 1,975 (0,43), 1,987 (0,75), 1,998 (0,72), 2,015 (0,49), 2,030 (0,61), 2,040 (0,43), 2,055 (0,41), 2,568 (0,61), 2,583 (0,58), 2,594 (1,13), 2,606 (0,61), 2,635 (0,43), 3,243 (0,68), 3,256 (0,69), 3,273 (1,24), 3,290 (0,66), 3,339 (1,29), 3,351 (0,48), 3,356 (0,66), 3,368 (0,71), 3,455 (0,80), 3,463 (0,58), 3,473 (0,48), 3,480 (1,01), 3,497 (0,45), 3,595 (0,46), 3,611 (0,97), 3,620 (0,49), 3,628 (0,56), 3,637 (0,76), 3,730 (16,00), 4,732 (0,91), 4,742 (1,03), 4,747 (1,21), 4,757 (1,02), 4,770 (6,44), 6,774 (3,04), 6,777 (2,99), 6,793 (1,49), 6,820 (0,90), 6,824 (0,92), 6,842 (1,08), 6,847 (0,91), 7,218 (1,07), 7,238 (2,10), 7,258 (1,08).

Ví dụ 21

(5RS)-2-[(1-Metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



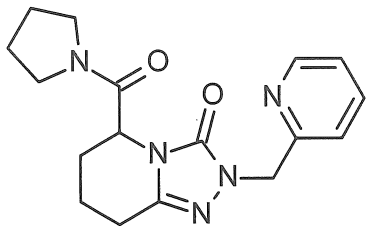
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (50,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (72,4 mg, 222 µmol) và 3-(bromometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (38,9 mg, 222 µmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và ở 90°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và được phân tách lại bằng HPLC (Phương pháp 11). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 8,00 mg (11% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 331 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,77), 0,008 (2,98), 1,705 (1,52), 1,717 (1,23), 1,751 (0,50), 1,770 (1,66), 1,787 (2,86), 1,804 (2,19), 1,821 (0,61), 1,891 (0,73), 1,908 (2,10), 1,924 (2,77), 1,941 (1,93), 1,965 (0,96), 2,000 (0,64), 2,011 (0,70), 2,021 (0,58), 2,036 (0,55), 2,327 (1,20), 2,366 (0,96), 2,523 (4,88), 2,574 (1,52), 2,586 (0,82), 2,616 (0,53), 2,669 (1,26), 2,709 (0,85), 3,220 (0,47), 3,236 (0,91), 3,249 (0,93), 3,266 (1,66), 3,334 (2,22), 3,351 (0,99), 3,363 (0,93), 3,380 (0,44), 3,434 (0,47), 3,451 (0,96), 3,458 (0,73), 3,476 (1,23), 3,493 (0,55), 3,590 (0,58), 3,607 (1,17), 3,624 (0,64), 3,633 (0,88), 3,649 (0,41), 3,774 (16,00), 3,796 (0,53), 4,646 (0,58), 4,685 (4,26), 4,696 (4,67), 4,706 (1,49), 4,715 (1,08), 4,735 (0,64), 6,034 (2,42), 6,039 (2,48), 7,569 (2,34), 7,574 (2,34).

Ví dụ 22

(5RS)-2-(Pyridin-2-ylmetyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



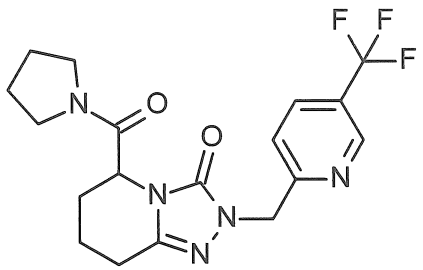
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (50,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (72,4 mg, 222 µmol) và 2-(bromometyl)pyridin (38,2 mg, 222 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và purified again thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước), và 3,00 mg (4% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,93), -0,008 (6,95), 0,008 (6,72), 0,146 (0,82), 1,733 (2,39), 1,758 (1,81), 1,775 (4,32), 1,792 (7,12), 1,809 (5,49), 1,825 (1,64), 1,895 (1,58), 1,912 (4,55), 1,928 (5,61), 1,945 (3,45), 1,961 (1,17), 2,019 (2,22), 2,049 (1,69), 2,073 (1,23), 2,327 (2,57), 2,332 (1,87), 2,366 (1,69), 2,523 (8,76), 2,558 (3,09), 2,568 (2,28), 2,583 (1,87), 2,595 (1,69), 2,606 (3,04), 2,620 (1,75), 2,637 (0,88), 2,648 (1,17), 2,665 (2,16), 2,669 (2,80), 2,674 (2,04), 2,709 (1,75), 3,235 (1,11), 3,252 (2,10), 3,265 (2,22), 3,281 (4,09), 3,347 (3,97), 3,365 (1,87), 3,377 (1,99), 3,395 (0,93), 3,449 (1,17), 3,467 (2,28), 3,473 (1,75), 3,491 (2,92), 3,508 (1,46), 3,600 (1,34), 3,617 (2,69), 3,634 (1,64), 3,641 (2,04), 3,659 (0,99), 4,750 (2,34), 4,760 (2,69), 4,765 (3,15), 4,774 (2,63), 4,895 (16,00), 5,114 (0,53), 5,171 (0,53), 7,121 (3,74), 7,140 (4,09), 7,278 (1,81), 7,297 (2,16), 7,311 (2,34), 7,332 (0,58), 7,748 (2,16), 7,753 (2,22), 7,767 (3,85), 7,772 (3,74), 7,787 (1,99), 7,791 (1,93), 8,506 (2,51), 8,520 (2,57).

Ví dụ 23

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



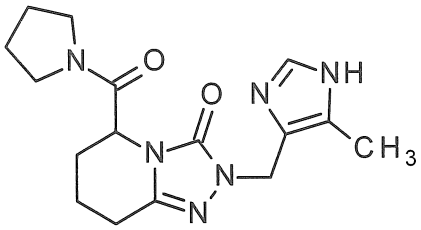
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (40,0 mg, 169 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (82,7 mg, 254 µmol) và 2-(bromometyl)-5-(triflometyl)pyridin (44,7 mg, 186 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 44,6 mg (67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,22 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,72), 0,147 (0,71), 1,726 (2,72), 1,738 (3,10), 1,775 (4,76), 1,792 (7,48), 1,809 (5,64), 1,826 (1,77), 1,894 (1,55), 1,911 (4,76), 1,928 (5,91), 1,945 (3,79), 1,962 (1,18), 2,025 (2,84), 2,053 (1,90), 2,328 (0,88), 2,366 (0,64), 2,564 (2,98), 2,574 (2,44), 2,589 (2,03), 2,601 (2,01), 2,613 (3,47), 2,625 (1,98), 2,655 (1,38), 2,669 (1,43), 2,710 (0,77), 3,236 (0,95), 3,253 (1,97), 3,265 (2,17), 3,282 (3,78), 3,329 (2,27), 3,347 (3,67), 3,364 (2,07), 3,377 (2,12), 3,395 (1,00), 3,450 (1,06), 3,467 (2,41), 3,492 (3,06), 3,509 (1,38), 3,599 (1,44), 3,615 (2,87), 3,632 (1,84), 3,640 (2,24), 3,657 (1,00), 4,760 (2,66), 4,775 (3,67), 4,784 (2,76), 5,026 (16,00), 7,383 (4,73), 7,403 (4,96), 8,212 (3,24), 8,233 (3,24), 8,929 (5,73).

Ví dụ 24

(5RS)-2-[(5-Metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



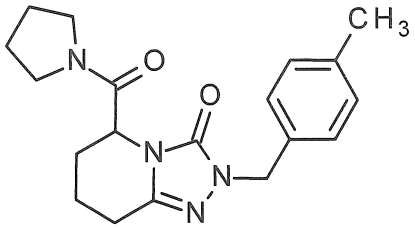
(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (30,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào axetonitril (2,0 ml). Xezi carbonat (165 mg, 508 µmol) và 4-(clometyl)-5-metyl-1H-imidazol hydroclorua (25,5 mg, 152 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (phương pháp 12). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,80 mg (4% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 331 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, METANOL-d4) δ [ppm]: 1,814 (0,43), 1,823 (0,63), 1,828 (0,65), 1,833 (0,66), 1,839 (0,65), 1,849 (0,45), 1,856 (0,44), 1,864 (0,53), 1,867 (0,51), 1,872 (0,54), 1,880 (0,52), 1,889 (0,64), 1,895 (0,58), 1,902 (1,23), 1,906 (1,24), 1,913 (1,77), 1,917 (1,61), 1,925 (1,40), 1,928 (1,26), 1,939 (0,67), 2,019 (0,61), 2,029 (1,55), 2,040 (2,38), 2,052 (2,28), 2,063 (1,50), 2,072 (0,63), 2,137 (0,43), 2,143 (0,44), 2,148 (0,46), 2,154 (0,67), 2,161 (0,70), 2,166 (0,75), 2,171 (0,63), 2,178 (0,46), 2,189 (0,40), 2,195 (0,45), 2,217 (0,59), 2,228 (16,00), 2,575 (0,42), 2,584 (0,47), 2,590 (0,45), 2,603 (0,80), 2,613 (0,74), 2,619 (0,77), 2,628 (0,61), 2,681 (0,63), 2,690 (1,26), 2,699 (0,63), 2,709 (0,40), 2,718 (0,74), 3,363 (0,46), 3,374 (0,82), 3,383 (0,74), 3,394 (1,07), 3,406 (0,57), 3,504 (0,62), 3,516 (1,20), 3,524 (0,65), 3,528 (0,81), 3,531 (0,72), 3,536 (1,03), 3,543 (1,03), 3,548 (1,12), 3,554 (0,65), 3,560 (1,06), 3,571 (0,53), 3,756 (0,54), 3,767 (0,99), 3,772 (0,62), 3,778 (0,65), 3,784 (0,84), 3,795 (0,44), 4,630 (0,69), 4,770 (1,70), 4,785 (1,45), 4,796 (4,48), 4,802 (1,53), 4,862 (2,68), 5,491 (5,22), 7,477 (4,91).

Ví dụ 25

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



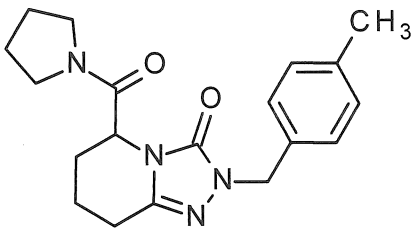
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (436 mg, 1,52 mmol) được hòa tan trong 10 ml THF. Trietylamin (420 µl, 3,0 mmol), HATU (865 mg, 2,28 mmol) và pyrolidin (150 µl, 1,8 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong argon ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, và phần còn lại được hòa tan trong DMSO/axetonitril/nước và được phân tách thành 2 mẻ thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 250x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6min90% A, 27 phút 5%A, 38 phút 5%A, 38 phút 5%A, 39min 90% A; tốc độ dòng: 50ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm kết hợp được cô đặc lại và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách này, 430 mg (83% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,61 - 1,83 (m , 4H), 1,86 - 2,10 (m , 4H), 2,27 (s, 3H), 2,42 - 2,65 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,20 – 3,30 (m , 1H), 3,30 – 3,41 (m , 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,68 - 4,79 (m , 3H), 7,07 - 7,16 (m , 4H).

Ví dụ 26

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng SFC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 1220 mg được hòa tan trong 50 ml metanol/axetonitril; thể tích nạp: 2,0 ml; cột: Daicel Chiralcel® OD-H 5µm, 250 x 50 mm; rửa giải:

CO2/etanol: isocratic 20% etanol, tốc độ dòng: 80 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 494 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 487 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

Sự quay đặc hiệu: -25,70 (589 nm, 0,4150 g/100 cm^3 MeOH)

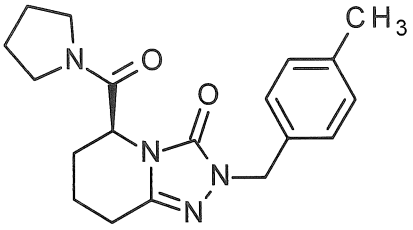
HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,27 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® ID-3 3µm 50 x 4,6 mm; rửa giải: isohexan/isopropanol 1:1; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm]

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,61 - 1,83 (m , 4H), 1,87 - 2,10 (m , 4H), 2,27 (s, 3H), 2,47 - 2,70 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,30 (m , 1H), 3,30 - 3,67 (m , 3H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,69 - 4,81 (m , 3H), 7,08 – 7,16 (m , 4H).

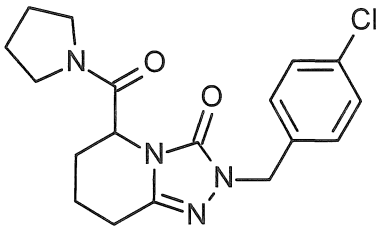
Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự minh họa cấu trúc tinh thể ví dụ 26.

(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Ví dụ 27

(5RS)-2-(4-Clobenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Metyl (5RS)-2-(4-clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (triệt quang) (77,0 mg, 239 µmol) đầu tiên được nạp vào 1 ml THF/nước, lithi hydroxit (28,7 mg, 1,20 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở

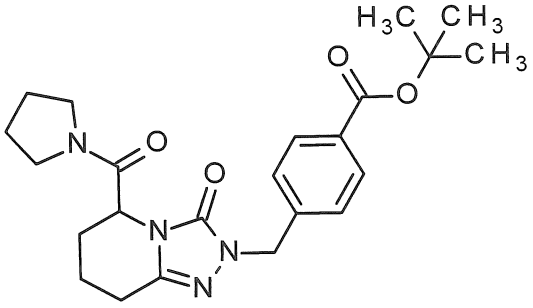
nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để tinh chế, THF được loại bỏ trong áp suất giảm và phần nước còn lại được làm đông khô. Theo cách này, 74 mg muối lithi của axit carboxylic thu được, chất này được chuyển hóa tiếp một cách trực tiếp. Cho mục đích này, axit carboxylic được giải phóng với nước axit clohydric và được hòa tan trong 3 ml THF. Trietylamin (66 µl, 470 µmol), HATU (135 mg, 356 µmol) và pyrolidin (24 µl, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong argon ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, và phần còn lại được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Chromatorex, 125x40mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril): 0 phút 10% B, 5 phút 10%B, 27 phút 98% B, 35 phút 98% B, 35,01 phút 10%B, 38 phút 10%B. Thời gian chạy mỗi lần phân tách là 38 phút. Phát hiện: 210 nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc, làm đông khô và loại bỏ phần còn lại của dung môi trong áp suất giảm. Theo cách này, 64,3 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,61 - 1,84 (m , 4H), 1,87 - 2,10 (m , 4H), 2,46 - 2,66 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,40 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,46 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,75 – 4,85 (m , 2H), 7,22 - 7,28 (m , 2H), 7,37 - 7,43 (m , 2H).

Ví dụ 28

Tert-butyl 4-{[(5RS)-3-oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}benzoat (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (246 mg, độ tinh khiết 88%, 580 µmol) được hòa tan trong 6,0 ml THF. Trietylamin (240 µl, 1,7 mmol), HATU (287 mg, 754 µmol) và pyrolidin (58 µl, 700 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong argon ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để chuyển hóa tiếp, trietylamin (81 µl, 580 µmol),

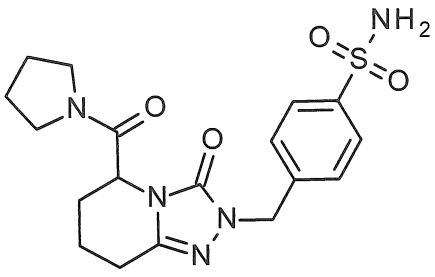
HATU (66,1 mg, 174 µmol) và pyrolidin (15 µl, 170 µmol) được thêm vào một lần nữa và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện trên đây thêm 2,5 giờ nữa. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat/nước. Sau khi chiết và loại bỏ pha hữu cơ, pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được làm khô qua natri sulphat. Phần còn lại được duy trì sau khi cô đặc trong áp suất giảm được hòa tan trong DMSO/axetonitril/nước và được phân tách thành 2 mẻ thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm kết hợp được cô đặc và sản phẩm thô được phân tách một lần nữa giữa nước và etyl axetat. Từ pha hữu cơ, sau khi làm khô, cô đặc và làm khô trong áp suất giảm, 235 mg (103% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,92 phút; MS (ESIpos): m /z = 427 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,54 (s, 9H), 1,62 - 1,85 (m , 4H), 1,87 - 2,10 (m , 4H), 2,47 - 2,67 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,22 - 3,40 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m , 2H), 7,83 - 7,89 (m , 2H).

Ví dụ 29

4-{[(5RS)-3-Oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}benzensulphonamit (triệt quang)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-(4-sulphamoylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (30,0 mg, 85,1 µmol) được hòa tan trong 2,0 ml DMF. Trietylamin (24 µl, 170 µmol), HATU (48,6 mg, 128 µmol) và pyrolidin (8,5 µl, 100 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong argon ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để chế và làm sạch, hỗn hợp được phân tách một cách trực tiếp thông qua HPLC điều chế (cột: Chromatorex, 125x30mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril). Thời gian chạy mỗi lần phân tách là 38 phút. 0 phút

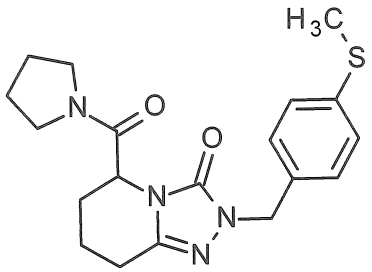
0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95% B, 40 phút 0%B. Phát hiện: 210 nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm kết hợp được làm đông khô. Theo cách này, 7,60 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 406 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,60 - 1,85 (m , 4H), 1,85 - 2,12 (m , 4H), 2,40 - 2,69 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,20 - 3,31 (m , 1H), 3,31 - 3,58 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

Ví dụ 30

(5RS)-2-[4-(Metylsulphanyl)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



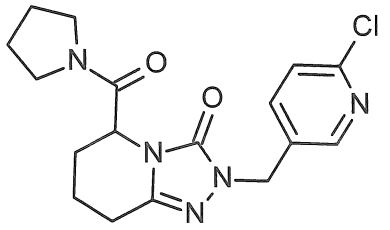
Axit (5RS)-2-[4-(Metylsulphanyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (136 mg, độ tinh khiết 95%, 405 µmol) được hòa tan trong 4,0 ml THF. Trietylamin (170 µl, 1,2 mmol), HATU (200 mg, 526 µmol) và pyrolidin (41 µl, 490 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong argon ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, và phần còn lại được đưa vào trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô trong áp suất giảm. Theo cách này, 85,0 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 373 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,61 - 1,84 (m , 4H), 1,88 - 2,10 (m , 4H), 2,45 (s, 3H), 2,47 - 2,67 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,26 (dt, 1H), 3,36 (dt, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,65 (dt, 1H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,70 - 4,80 (m , 3H), 7,15 - 7,25 (m , 4H).

Ví dụ 31

(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang)

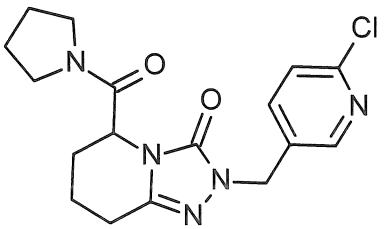
(1,59 g, độ tinh khiết 92%, 4,74 mmol) được hòa tan trong 25 ml THF. Trietylamin (2,0 ml, 14 mmol), HATU (2,34 g, 6,16 mmol) và pyrolidin (470 µl, 5,7 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để tinh chế, hỗn hợp được thêm vào nước, được bão hòa bằng natri clorua và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc kí trên silica gel (cột silica gel PuriFlash 100g diclometan/metanol 20:1, phát hiện: 214 nm). Theo cách này, 1,11 g (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 - 1,86 (m , 4H), 1,86 - 2,10 (m , 4H), 2,53 - 2,71 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,41 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H). Phổ thể hiện tính hiệu rộng đối với các ion trimetylamoni ở 1,15 ppm và ở 3,05 ppm.

Ví dụ 32

(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng SFC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 400 mg được hòa tan trong 15 ml etanol; thể tích nạp: 4,0 ml; cột: Daicel Chiralpak® AD SFC 5µm, 250 x 50 mm; rửa giải: CO2/etanol: isocratic 35% etanol, tốc độ dòng: 80 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách và làm đông khô các sản phẩm, 144 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 138 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

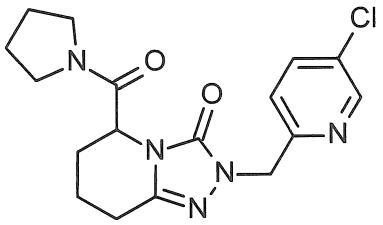
SFC phân tích bất đối: R_t = 3,41 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® AD; rửa giải: CO2/Etanol 60:40; tốc độ dòng: 3 ml etanol/phút; Phát hiện UV: 210 nm]

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,59 - 1,85 (m , 4H), 1,87 - 2,10 (m , 4H), 2,47 - 2,68 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,22 - 3,31 (m , 1H), 3,31 - 3,40 (m , 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H).

Ví dụ 33

(5RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (220 mg, độ tinh khiết 81%, 574 µmol) được hòa tan trong 3,0 ml THF. Trietylamin (400 µl, 2,9 mmol), HATU (284 mg, 746 µmol) và pyrolidin (57 µl, 690 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được thêm vào nước, được bão hòa bằng natri clorua và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Chromatorex, 125x30mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril). Thời gian chạy mỗi lần phân tách là 38 phút. Phát hiện: 210 nm => 0 phút 0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95 % B , 40

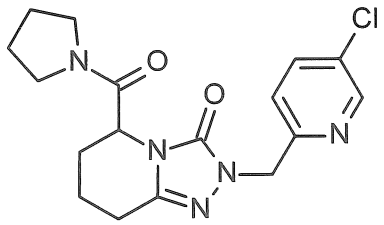
phút 0%B) . Theo cách này, 177 mg (85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,64 - 1,83 (m , 4H), 1,87 - 2,11 (m , 4H), 2,46 - 2,66 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,22 - 3,43 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,48 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,87 – 4,95 (m , 2H), 7,21 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

Ví dụ 34

(5RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng sắc kí lỏng điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 220 mg được hòa tan trong 12 ml isopropanol ấm; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chirapak® AS-H 5µm, 250 x 50 mm; rửa giải: isohexan/isopropanol: isocratic 50% isopropanol, tốc độ dòng: 15,0 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 69 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 66 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

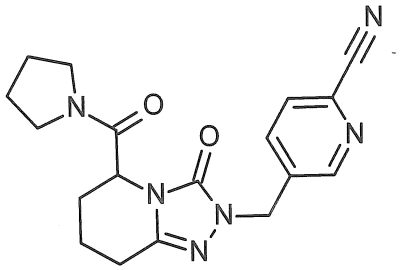
HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,40 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® AS-3 3µm 50 x 4,6 mm; rửa giải: isohexan/isopropanol 1:1; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm]

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,62 - 1,86 (m , 4H), 1,86 - 2,14 (m , 4H), 2,47 - 2,69 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,42 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,86 – 4,96 (m , 2H), 7,21 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

Ví dụ 35

5-{[(5RS)-3-Oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}pyridin-2-carbonitril (triệt quang)



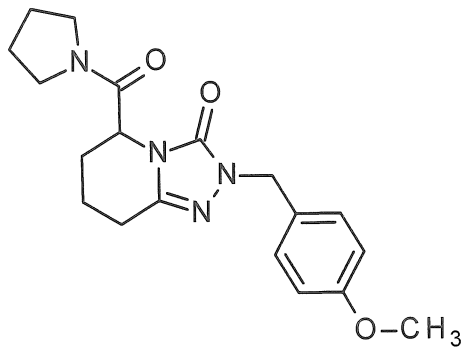
Axit (5RS)-2-[(6-Xyanopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (190 mg, độ tinh khiết 70%, 444 µmol) được hòa tan trong 4,0 ml THF. Trietylamin (190 µl, 1,3 mmol), HATU (220 mg, 578 µmol) và pyrolidin (45 µl, 530 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại thu được được đưa vào trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước (A, neutral), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Theo cách này, 80,0 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 - 1,84 (m , 4H), 1,86 - 2,11 (m , 4H), 2,46 - 2,69 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,22 - 3,40 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,95 – 5,05 (m , 2H), 7,84 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ví dụ 36

(5RS)-2-(4-Metoxybenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-(4-Metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (1,67 g, độ tinh khiết 80%, 4,40 mmol) được hòa tan trong DMF (10 ml). Trietylamin (1,2 ml, 8,8 mmol), HATU (2,51 g, 6,61 mmol) và pyrolidin (440 µl, 5,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong argon ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được trộn với nước, được bão hòa bằng natri clorua và được chiết ba lần với 30 ml etyl axetat mỗi lần. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô với magie sulphat, được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được phân tách qua ba lần nạp thông qua HPLC điều chế (cột: Chromatorex, 125x40mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril). Thời gian chạy mỗi lần phân tách là 38 phút. Phát hiện: 210 nm => 0 phút 0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95 % B , 40 phút 0%B =>). Bằng cách cô đặc Các phân đoạn chứa sản phẩm, 830 mg (độ tinh khiết 97%, 51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

Phần chính được sử dụng tiếp làm chất trung gian mà không tinh chế thêm.

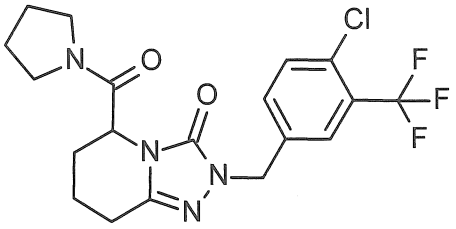
Khoảng 15 mg được tinh chế một lần nữa trong điều kiện trên đây thông qua HPLC điều chế để tạo ra 33 mg hợp chất nêu ở đề mục, 100% so với lý thuyết theo LC-MS.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,62 - 1,83 (m , 4H), 1,88 - 2,08 (m , 4H), 2,45 - 2,64 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,40 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước) 3,46 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,66 - 4,77 (m , 3H), 6,85 - 6,91 (m , 2H), 7,13 - 7,20 (m , 2H).

Ví dụ 37

(5RS)-2-[4-Clo-3-(triflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



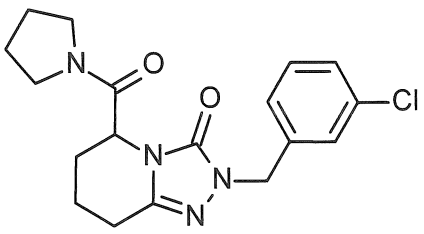
Axit (5RS)-2-[4-Clo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (138 mg, 367 µmol) được hòa tan trong 4,0 ml THF. Trietylamin (110 µl, 810 µmol), HATU (182 mg, 477 µmol) và pyrolidin (37 µl, 440 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phần còn lại thu được được đưa vào trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Theo cách này, 121 mg (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,66 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,60 - 1,85 (m , 4H), 1,87 - 2,11 (m , 4H), 2,47 - 2,69 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,57 (m , 3H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Ví dụ 38

(5RS)-2-(3-Clobenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-(3-Clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (110 mg, độ tinh khiết 83%, 297 µmol) được hòa tan trong 3,5 ml THF. Trietylamin (91 µl, 650 µmol), HATU (147 mg, 386 µmol) và pyrolidin (30 µl, 360 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế,

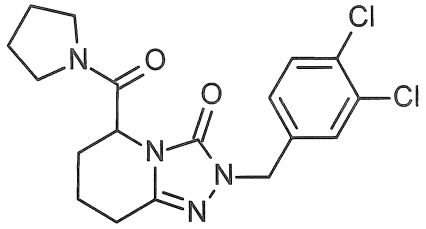
hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại thu được được đưa vào trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Tạo thành 80,3 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,61 - 1,84 (m , 4H), 1,88 - 2,11 (m , 4H), 2,47 - 2,68 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,26 (dt, 1H), 3,36 (dt, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,75 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 7,19 (br d, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,32 - 7,40 (m , 2H).

Ví dụ 39

(5RS)-2-(3,4-Diclobenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-(3,4-Diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (120 mg, độ tinh khiết 80%, 281 µmol) được hòa tan trong 3,0 ml THF. Trietylamin (86 µl, 620 µmol), HATU (139 mg, 365 µmol) và pyrolidin (28 µl, 340 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại thu được được đưa vào trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Tạo thành 113 mg (97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

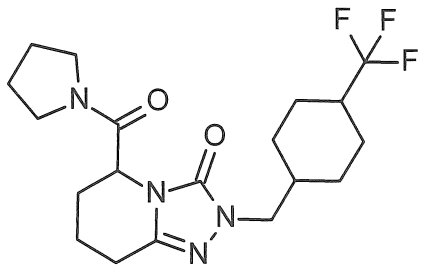
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,84 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,60 - 1,84 (m , 4H), 1,85 - 2,10 (m , 4H), 2,45 - 2,67 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,21 - 3,51 (m , 3H, một

phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

Ví dụ 40

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



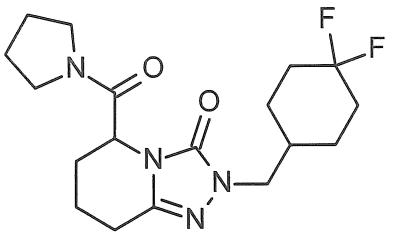
Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (326 mg, 939 µmol) được hòa tan trong 10 ml THF. Trietylamin (260 µl, 1,9 mmol), HATU (464 mg, 1,22 mmol) và pyrolidin (94 µl, 1,1 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được trộn với nước và sau đó được cô đặc, và phần còn lại thu được được đưa vào trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Theo cách này, 90,2 mg (24% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được hỗn hợp cis/trans triệt quang.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,89 - 1,08 (m , 1H), 1,10 - 1,26 (m , 1H), 1,43 – 2,10 (m , 15H), 2,11 - 2,34 (m , 1H), 2,45 – 2,69 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,20 - 3,29 (m , 1H), 3,29 - 3,72 (m , 5H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,67 - 4,74 (m , 1H).

Ví dụ 41

(5RS)-2-[(4,4-Difloxyclohexyl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



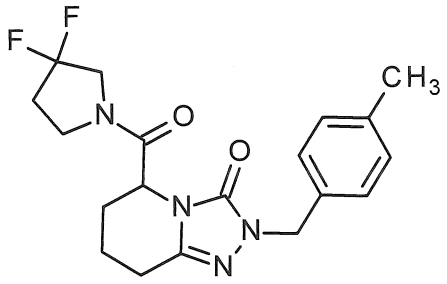
Axit (5RS)-2-[(4,4-Difloxyclohexyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (30,5 mg, 96,7 µmol) được hòa tan trong 1,0 ml THF. Trietylamin (27 µl, 1,90 µmol), HATU (47,8 mg, 126 µmol) và pyrolidin (9,7 µl, 120 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được trộn với nước và sau đó được cô đặc, và phần còn lại thu được được đưa vào trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Theo cách này, 17,6 mg (49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 369 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,12 - 1,27 (m , 2H), 1,61 - 2,09 (m , 15H), 2,47 - 2,68 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,25 (dt, 1H), 3,34 (dt, 1H), 3,41 – ca. 3,70 (m , 4H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,70 (dd, 1H).

Ví dụ 42

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (36,0 mg, 124 µmol) được hòa tan trong 1,3 ml THF. Trietylamin (57 µl, 410 µmol), HATU (70,7 mg, 186 µmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (21,4 mg, 149 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng

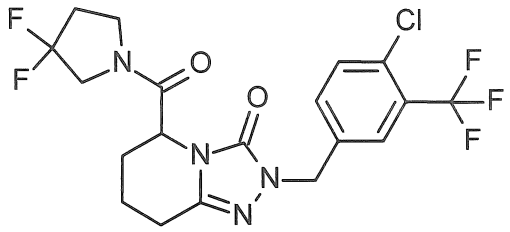
trong 3 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại thu được được hòa tan trong DMSO/axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 250x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 27 phút 5%A, 38 phút 5%A, 38 phút 5%A, 39 phút 90% A; tốc độ dòng: 50ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Tạo thành 26,4 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS ((Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 - 1,78 (m , 2H), 1,90 - 2,12 (m , 2H), 2,27 (s, 3H), 2,35 - 2,66 (m , 4H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,32 – 4,24 (m , 4H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,69 - 4,85 (m , 3H), 7,09 - 715 (m , 4H). Có mặt hỗn hợp quay.

Ví dụ 43o

(5RS)-2-[4-Clo-3-(triflometoxy)benzyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[4-Clo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (138 mg, 367 µmol) được hòa tan trong 4,0 ml THF. Trietylamin (160 µl, 1,2 mmol), HATU (182 mg, 477 µmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (63,3 mg, 441 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại thu được được hòa tan trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Theo cách này, 135 mg (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

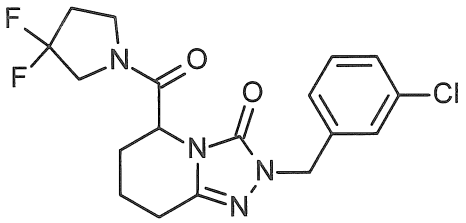
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 465 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,58 - 1,80 (m , 2H), 1,93 - 2,14 (m , 2H), 2,34 - 2,69 (m , 4H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,41 – 4,26 (m , 4H, một

phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,78 (dd, 0,5H), 4,85 (dd, 0,5H), 4,93 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H). Có mặt hỗn hợp quay.

Ví dụ 44

(5RS)-2-(3-Clobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



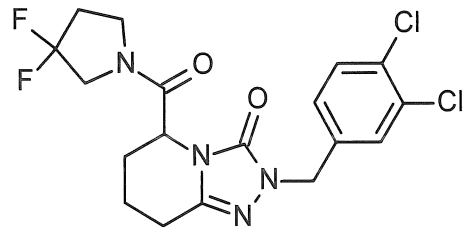
Axit (5RS)-2-(3-Clobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (110 mg, độ tinh khiết 83%, 297 µmol) được hòa tan trong 3,5 ml THF. Trietylamin (130 µl, 950 µmol), HATU (147 mg, 386 µmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (51,1 mg, 356 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại thu được được hòa tan trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Tạo thành 89,2 mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 - 1,81 (m , 2H), 1,92 - 2,14 (m , 2H), 2,35 - 2,69 (m , 4H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), ca. 3,43 – 4,25 (m , 4H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,77 (dd, 0,5H), 4,80 - 4,89 (m , 2,5H), 7,19 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32 - 7,42 (m , 2H).Có mặt hỗn hợp quay.

Ví dụ 45

(5RS)-2-(3,4-Diclobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



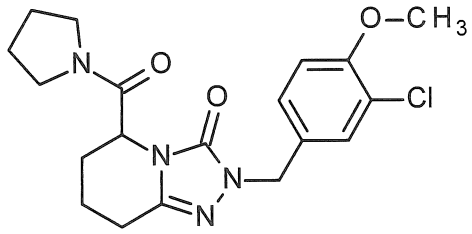
Axit (5RS)-2-(3,4-Diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (120 mg, độ tinh khiết 80%, 281 µmol) được hòa tan trong 3,5 ml THF. Trietylamin (125 µl, 900 µmol), HATU (147 mg, 386 µmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (48,3 mg, 337 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại thu được được hòa tan trong axetonitril/nước và được phân tách thông qua HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và được làm khô. Theo cách này, 112 mg (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 - 1,80 (m , 2H), 1,92 - 2,14 (m , 2H), 2,34 - 2,69 (m , 4H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,48 – 4,25 (m , 4H), 4,77 (dd, 0,5H) 4,81 – 4,89 (m , 2,5H), 7,22 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).Có mặt hỗn hợp quay.

Ví dụ 46

(5RS)-2-(3-Clo-4-metoxybenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-(3-Clo-4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic/axit trifloaxetic (triệt quang) (70,0 mg, 155 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (76,6 mg, 201 µmol) và trietylamin (110 µl, 770 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, pyrolidin (16 µl, 190 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

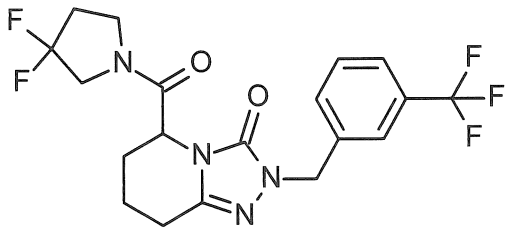
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,3 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,399 (1,48), 1,709 (3,03), 1,756 (1,37), 1,773 (4,59), 1,790 (8,04), 1,807 (6,19), 1,824 (1,87), 1,892 (1,96), 1,909 (5,76), 1,925 (7,26), 1,942 (5,02), 1,960 (1,89), 1,977 (2,42), 1,996 (1,92), 2,007 (1,53), 2,022 (1,92), 2,032 (1,45), 2,073 (0,76), 2,328 (0,59), 2,523 (4,16), 2,564 (2,07), 2,577 (1,91), 2,590 (3,62), 2,602 (2,05), 2,621 (0,90), 2,631 (1,41), 2,669 (0,57), 2,865 (0,84), 3,224 (1,07), 3,241 (2,33), 3,254 (2,24), 3,270 (4,01), 3,287 (1,82), 3,326 (1,86), 3,344 (4,00), 3,361 (2,11), 3,373 (2,39), 3,391 (1,09), 3,433 (1,24), 3,451 (2,64), 3,458 (2,04), 3,476 (3,38), 3,493 (1,52), 3,592 (1,52), 3,609 (3,26), 3,625 (1,85), 3,633 (2,56), 3,649 (1,34), 3,729 (0,70), 3,966 (1,62), 4,696 (0,90), 4,724 (3,54), 4,735 (15,25), 4,739 (16,00), 4,779 (0,92), 7,095 (6,08), 7,116 (10,56), 7,167 (5,32), 7,172 (5,46), 7,188 (2,99), 7,193 (3,23), 7,293 (9,06), 7,298 (8,15).

Ví dụ 47

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



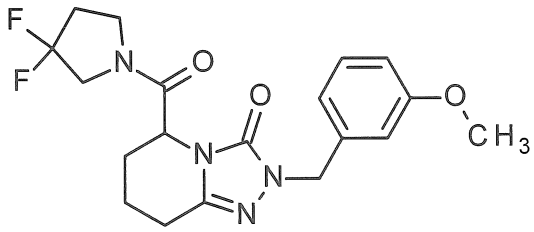
Axit (5RS)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic/axit trifloaxetic (triệt quang) (70,0 mg, 154 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,6 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (76,0 mg, 200 µmol) và trietylamin (110 µl, 770 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (26,5 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,5 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,90), -0,008 (6,54), 0,008 (6,57), 0,146 (0,79), 1,730 (1,39), 2,012 (1,46), 2,327 (2,25), 2,366 (1,69), 2,523 (8,26), 2,567 (3,00), 2,590 (2,67), 2,609 (3,00), 2,670 (2,59), 2,710 (1,50), 3,537 (1,39), 3,556 (2,07), 3,567 (1,24), 3,671 (1,16), 3,703 (1,43), 3,738 (1,13), 3,770 (1,54), 3,807 (1,80), 3,894 (0,64), 3,913 (1,35), 3,938 (0,94), 3,991 (0,94), 4,180 (0,75), 4,206 (0,75), 4,766 (1,13), 4,783 (1,46), 4,791 (1,13), 4,849 (1,39), 4,931 (16,00), 7,506 (2,37), 7,525 (3,94), 7,572 (2,37), 7,591 (4,39), 7,615 (5,78), 7,648 (3,79), 7,667 (2,22).

Ví dụ 48

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-(3-metoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-(3-Metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic/axit trifloaxetic (triệt quang) (70,0 mg, 168 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (82,9 mg, 218 µmol) và trietylamin (120 µl, 840 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (28,9 mg, 201 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 47,1 mg (72% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

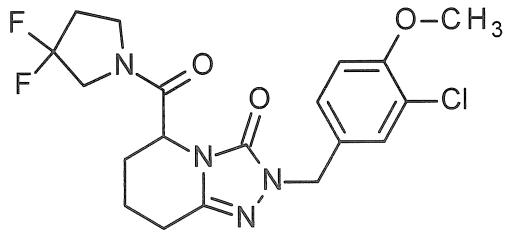
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,176 (0,43), 1,664 (0,83), 1,676 (0,96), 1,688 (1,03), 1,702 (1,17), 1,715 (1,34), 1,724 (1,33), 1,969 (0,80), 1,978 (1,09), 1,992 (1,10), 2,002 (1,22), 2,009 (1,19), 2,026 (0,96), 2,037 (0,90), 2,045 (0,92), 2,052 (0,93), 2,062 (0,88), 2,072 (0,99), 2,080 (0,69), 2,088 (0,63), 2,365 (0,44), 2,380 (0,75), 2,392 (0,57), 2,401 (0,79), 2,409 (0,90), 2,430 (0,86), 2,451 (0,65), 2,472 (0,43), 2,517 (3,02), 2,559 (2,35), 2,569 (2,87), 2,585 (2,57), 2,601 (2,46), 2,612 (1,31), 2,631 (0,48), 2,644 (0,74), 2,669 (0,40), 3,534 (3,05), 3,548 (3,83), 3,554 (3,85), 3,566 (2,82), 3,573 (2,57), 3,635

(0,72), 3,669 (1,32), 3,702 (1,44), 3,769 (1,59), 3,783 (1,02), 3,792 (0,87), 3,802 (1,67), 3,809 (1,48), 3,828 (0,66), 3,894 (0,62), 3,913 (1,29), 3,932 (0,71), 3,939 (0,91), 3,958 (0,48), 3,993 (0,80), 4,021 (0,54), 4,035 (0,71), 4,063 (0,43), 4,147 (0,47), 4,178 (0,68), 4,205 (0,69), 4,750 (1,09), 4,776 (16,00), 4,824 (1,07), 4,834 (1,23), 4,840 (1,38), 4,849 (1,03), 6,773 (6,87), 6,777 (7,30), 6,793 (3,43), 6,823 (2,14), 6,827 (2,29), 6,832 (1,64), 6,845 (2,46), 6,851 (2,14), 7,220 (2,49), 7,241 (5,00), 7,261 (2,64).

Ví dụ 49

(5RS)-2-(3-Clo-4-metoxybenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



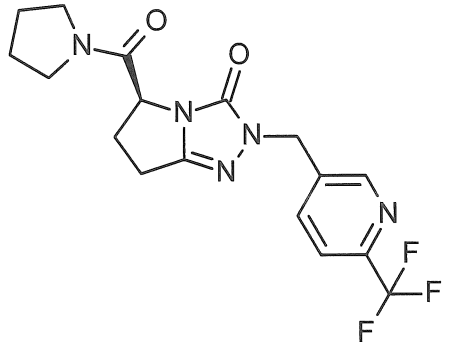
Axit (5RS)-2-(3-Clo-4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic/axit trifloaxetic (triệt quang) (70,0 mg, 155 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (76,6 mg, 201 µmol) và trietylamin (110 µl, 770 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (26,7 mg, 186 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 36,0 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 427 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,176 (0,66), 1,669 (0,43), 1,682 (0,48), 1,695 (0,55), 1,707 (0,61), 1,717 (0,61), 1,969 (0,48), 1,981 (0,50), 1,993 (0,57), 2,038 (0,43), 2,045 (0,41), 2,411 (0,41), 2,423 (0,41), 2,565 (1,07), 2,580 (1,02), 2,595 (1,07), 2,607 (0,68), 3,529 (0,46), 3,537 (0,50), 3,546 (0,75), 3,558 (0,84), 3,577 (0,41), 3,666 (0,48), 3,700 (0,55), 3,775 (0,68), 3,806 (1,00), 3,833 (16,00), 3,910 (0,55), 4,745 (4,55), 4,765 (0,50), 4,815 (0,46), 4,825 (0,55), 4,831 (0,59), 4,840 (0,43), 7,097 (1,68), 7,118 (2,94), 7,167 (1,52), 7,172 (1,59), 7,188 (0,84), 7,193 (0,93), 7,292 (2,30), 7,297 (2,12).

Ví dụ 50

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân đối ảnh)



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh) (100 mg, 305 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (151 mg, 396 µmol) và trietylamin (170 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (31 µl, 370 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 50,0 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

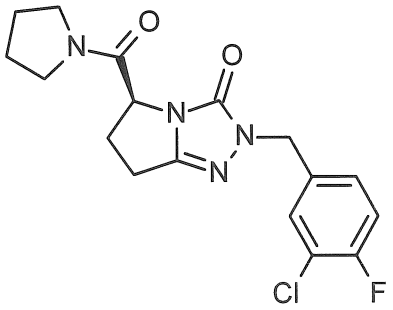
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,769 (0,78), 1,784 (3,02), 1,802 (5,93), 1,819 (5,24), 1,835 (1,78), 1,889 (1,56), 1,905 (4,92), 1,922 (6,24), 1,939 (3,71), 1,957 (0,94), 2,367 (1,77), 2,389 (1,77), 2,406 (1,84), 2,416 (1,09), 2,426 (0,84), 2,651 (0,49), 2,674 (1,03), 2,692 (2,10), 2,714 (4,83), 2,724 (2,25), 2,736 (4,61), 2,744 (3,26), 2,754 (1,23), 2,780 (1,92), 2,810 (2,02), 2,832 (1,50), 3,268 (0,55), 3,285 (1,24), 3,298 (2,66), 3,334 (5,63), 3,351 (2,20), 3,364 (1,29), 3,380 (1,63), 3,397 (2,45), 3,404 (1,65), 3,415 (1,42), 3,422 (2,86), 3,439 (1,27), 3,641 (1,30), 3,657 (2,74), 3,666 (1,47), 3,674 (1,51), 3,682 (2,39), 3,699 (1,08), 4,923 (3,04), 4,930 (2,28), 4,944 (3,23), 4,950 (2,23), 5,007 (16,00), 7,902 (2,10), 7,923 (8,79), 7,933 (5,24), 7,957 (1,23), 8,673 (5,78).

Các phân tích tiếp theo của Ví dụ 175 thể hiện rằng các hệ 3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on trải qua sự triệt quang một phần sử dụng HATU và không còn ở dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Ví dụ 51

(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân đối ảnh)



Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh) (100 mg, 321 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (159 mg, 417 µmol) và trietylamin (180 µl, 1,3 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (32 µl, 380 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 65,0 mg (56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

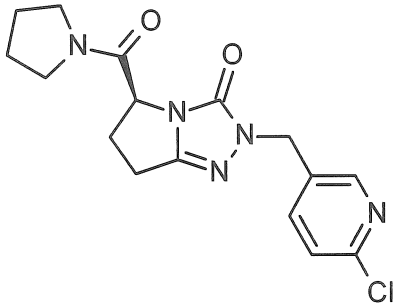
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,768 (1,33), 1,784 (5,17), 1,800 (10,32), 1,817 (9,23), 1,833 (3,24), 1,888 (2,78), 1,904 (8,68), 1,921 (10,97), 1,938 (6,38), 1,956 (1,55), 2,327 (1,35), 2,358 (2,20), 2,365 (2,34), 2,379 (3,19), 2,385 (2,61), 2,396 (3,26), 2,407 (1,96), 2,671 (2,13), 2,690 (3,70), 2,712 (7,35), 2,721 (3,63), 2,731 (8,75), 2,739 (5,90), 2,766 (2,80), 2,773 (3,72), 2,803 (3,55), 2,825 (2,63), 2,847 (0,68), 3,265 (1,09), 3,282 (2,37), 3,331 (9,81), 3,349 (3,94), 3,361 (2,22), 3,378 (2,90), 3,395 (4,21), 3,402 (2,85),

3,419 (5,00), 3,437 (2,32), 3,640 (2,37), 3,657 (4,95), 3,665 (2,54), 3,674 (2,66), 3,681 (4,23), 3,698 (1,79), 4,778 (1,21), 4,818 (16,00), 4,823 (15,78), 4,864 (1,11), 4,916 (5,34), 4,923 (3,79), 4,937 (5,68), 4,944 (3,79), 7,250 (2,44), 7,255 (2,66), 7,262 (2,71), 7,271 (4,01), 7,276 (3,79), 7,283 (3,70), 7,289 (3,48), 7,377 (7,40), 7,401 (9,52), 7,422 (5,37), 7,453 (5,78), 7,458 (5,41), 7,471 (5,78), 7,477 (5,32).

Các phân tích tiếp theo của Ví dụ 175 thể hiện rằng các hệ 3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on trải qua sự triệt quang một phần sử dụng HATU và không còn ở dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Ví dụ 52

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân đối ảnh)



(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh) (80,0 mg, 271 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (134 mg, 353 µmol) và trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (27 µl, 330 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 30,0 mg (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

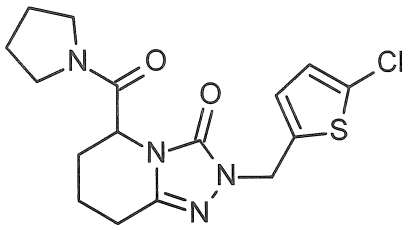
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,97 phút; MS (ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,44), 1,782 (2,91), 1,798 (5,45), 1,816 (4,87), 1,832 (1,60), 1,886 (1,48), 1,902 (4,67), 1,919 (5,91), 1,936 (3,46), 1,954 (0,86), 2,328 (0,66), 2,378 (1,73), 2,396 (1,70), 2,681 (1,98), 2,703 (4,30), 2,713 (2,17), 2,724 (4,48), 2,732 (3,11), 2,769 (1,81), 2,799 (1,89), 2,821 (1,40), 3,328 (6,29), 3,346 (2,24), 3,358 (1,33), 3,375 (1,71), 3,392 (2,30), 3,416 (2,65), 3,433 (1,15), 3,636 (1,17), 3,653 (2,62), 3,678 (2,16), 3,694 (0,97), 4,879 (16,00), 4,908 (2,88), 4,929 (3,09), 7,508 (5,17), 7,529 (6,17), 7,716 (3,34), 7,722 (3,44), 7,737 (2,73), 7,743 (2,78), 8,322 (5,32), 8,328 (5,20).

Các phân tích tiếp theo của Ví dụ 175 thể hiện rằng 3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on systems trải qua sự triệt quang một phần sử dụng HATU và không còn ở dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Ví dụ 53

(5RS)-2-[(5-Clo-2-thienyl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



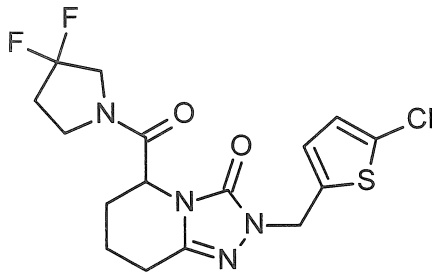
Axit (5RS)-2-[(5-Clo-2-thienyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic /axit trifloaxetic (triệt quang) (80,0 mg, 187 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (92,4 mg, 243 µmol) và trietylamin (130 µl, 940 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (16,0 mg, 224 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,9 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (1,30), 1,667 (1,13), 1,679 (1,75), 1,702 (3,21), 1,711 (3,57), 1,723 (2,84), 1,753 (1,54), 1,769 (5,20), 1,787 (9,04), 1,804 (6,99), 1,821 (2,02), 1,889 (2,22), 1,906 (6,53), 1,923 (8,49), 1,939 (5,64), 1,958 (2,63), 1,970 (2,76), 1,982 (2,51), 1,991 (2,15), 2,001 (1,70), 2,017 (2,27), 2,027 (1,63), 2,033 (1,49), 2,042 (1,55), 2,052 (0,98), 2,068 (0,58), 2,078 (0,42), 2,327 (0,41), 2,564 (2,63), 2,579 (2,25), 2,592 (2,18), 2,604 (4,23), 2,617 (2,24), 2,634 (0,99), 2,646 (1,58), 2,659 (0,84), 2,669 (0,51), 2,865 (3,48), 3,219 (1,23), 3,236 (2,56), 3,248 (2,58), 3,265 (4,57), 3,282 (2,29), 3,333 (4,95), 3,345 (1,94), 3,350 (2,73), 3,362 (2,79), 3,380 (1,23), 3,428 (1,37), 3,445 (2,98), 3,453 (2,21), 3,462 (1,78), 3,470 (3,82), 3,487 (1,67), 3,586 (1,75), 3,602 (3,65), 3,611 (1,84), 3,619 (2,06), 3,627 (2,82), 3,644 (1,26), 4,707 (3,29), 4,717 (3,82), 4,722 (4,37), 4,732 (3,35), 4,872 (0,79), 4,914 (16,00), 4,957 (0,85), 6,898 (6,58), 6,908 (8,26), 6,973 (11,05), 6,982 (8,62).

Ví dụ 54

(5RS)-2-[(5-Clo-2-thienyl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[(5-Clo-2-thienyl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic/axit trifloaxetic (triệt quang) (80,0 mg, 187 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (92,4 mg, 243 µmol) và trietylamin (130 µl, 940 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (32,2 mg, 224 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

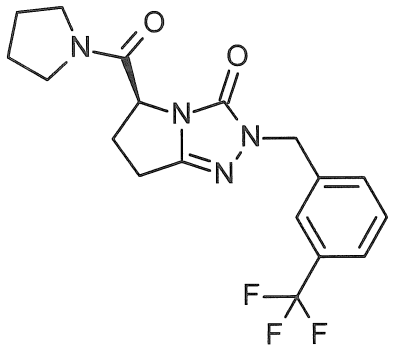
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,9 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 403 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,94), 1,718 (1,95), 1,977 (1,59), 1,987 (1,79), 2,032 (1,31), 2,049 (1,24), 2,068 (1,06), 2,327 (0,63), 2,359 (0,64), 2,377 (1,04), 2,406 (1,36), 2,427 (1,37), 2,447 (1,16), 2,569 (3,54), 2,580 (3,06), 2,594 (3,16), 2,610 (3,13), 2,622 (1,69), 2,653 (1,01), 2,669 (0,88), 3,528 (1,74), 3,540 (2,31), 3,548 (2,49), 3,559 (1,40), 3,567 (1,29), 3,626 (0,45), 3,660 (1,48), 3,694 (1,68), 3,731 (0,97), 3,767 (1,92), 3,800 (3,09), 3,818 (0,78), 3,884 (0,83), 3,902 (1,68), 3,928 (1,18), 3,947 (0,61), 3,984 (1,06), 4,012 (0,76), 4,025 (0,96), 4,054 (0,54), 4,138 (0,59), 4,170 (0,95), 4,195 (0,98), 4,226 (0,40), 4,725 (1,42), 4,740 (1,87), 4,749 (1,31), 4,799 (1,40), 4,815 (1,84), 4,824 (1,28), 4,880 (0,62), 4,922 (16,00), 4,964 (0,58), 6,901 (6,08), 6,911 (7,61), 6,975 (10,97), 6,984 (8,41).

Ví dụ 55

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân đối ảnh)



Metyl (5S)-3-oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh) (129 mg, 378 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (187 mg, 491 µmol) và trietylamin (160 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (38 µl, 450 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18,

10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 92,4 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

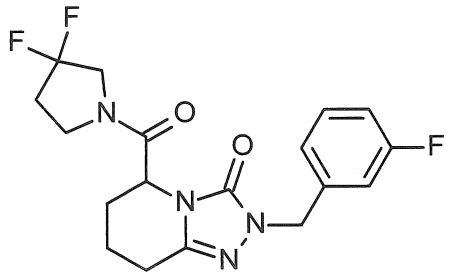
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,766 (1,04), 1,782 (4,19), 1,799 (7,77), 1,816 (6,67), 1,832 (2,28), 1,887 (2,03), 1,903 (6,44), 1,920 (8,25), 1,937 (4,97), 1,954 (1,24), 2,349 (0,56), 2,360 (1,57), 2,365 (1,56), 2,380 (2,45), 2,387 (1,96), 2,397 (2,42), 2,408 (1,49), 2,417 (1,09), 2,650 (0,53), 2,672 (1,15), 2,691 (2,65), 2,712 (5,74), 2,722 (2,89), 2,733 (6,33), 2,740 (4,71), 2,749 (1,93), 2,767 (2,15), 2,774 (2,86), 2,781 (2,42), 2,797 (1,52), 2,804 (2,59), 2,818 (0,67), 2,826 (1,87), 2,848 (0,50), 3,265 (0,75), 3,282 (1,61), 3,295 (3,42), 3,330 (7,74), 3,348 (2,95), 3,360 (1,63), 3,377 (2,15), 3,394 (3,17), 3,401 (2,24), 3,412 (1,91), 3,419 (3,67), 3,436 (1,66), 3,642 (1,70), 3,659 (3,64), 3,667 (1,93), 3,676 (2,05), 3,684 (3,12), 3,701 (1,38), 4,883 (1,04), 4,923 (16,00), 4,929 (15,45), 4,946 (4,38), 4,953 (3,12), 4,969 (1,11), 7,540 (2,51), 7,559 (5,89), 7,578 (3,43), 7,597 (5,63), 7,616 (2,78), 7,637 (7,35), 7,650 (5,01), 7,669 (2,64).

Các phân tích tiếp theo của Ví dụ 175 thể hiện rằng các hệ 3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on trải qua sự triệt quang một phần sử dụng HATU và không còn ở dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Ví dụ 56

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-(3-flobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-(3-Flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit clohyric (triệt quang) (140 mg, 427 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,4 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (211 mg, 555 µmol) và trietylamin (300 µl, 2,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (73,6 mg, 513 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua

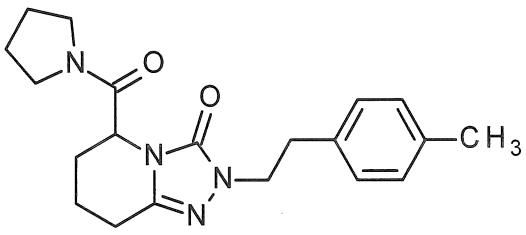
đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 103 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,16), 0,008 (2,37), 1,676 (0,97), 1,687 (0,91), 1,725 (1,22), 1,989 (1,10), 2,000 (1,15), 2,010 (1,23), 2,044 (0,92), 2,052 (0,94), 2,059 (0,96), 2,069 (0,86), 2,079 (0,71), 2,088 (0,73), 2,095 (0,65), 2,327 (0,76), 2,366 (0,86), 2,382 (0,86), 2,392 (0,62), 2,411 (0,99), 2,430 (0,96), 2,454 (0,79), 2,522 (2,93), 2,580 (2,11), 2,594 (2,22), 2,610 (2,37), 2,624 (1,23), 2,642 (0,57), 2,653 (0,79), 2,669 (1,02), 2,709 (0,62), 3,534 (1,02), 3,541 (1,18), 3,551 (1,70), 3,561 (1,83), 3,570 (1,12), 3,580 (1,01), 3,671 (1,12), 3,705 (1,23), 3,745 (0,68), 3,778 (1,44), 3,792 (0,76), 3,811 (2,30), 3,829 (0,58), 3,893 (0,57), 3,912 (1,20), 3,931 (0,68), 3,939 (0,83), 3,957 (0,42), 3,993 (0,75), 4,022 (0,50), 4,036 (0,68), 4,149 (0,44), 4,180 (0,66), 4,205 (0,68), 4,759 (1,01), 4,769 (1,15), 4,774 (1,33), 4,783 (0,99), 4,843 (16,00), 4,857 (1,28), 7,006 (1,90), 7,030 (1,98), 7,057 (2,87), 7,076 (3,29), 7,090 (1,01), 7,106 (1,95), 7,112 (1,82), 7,128 (1,09), 7,134 (1,04), 7,358 (1,62), 7,374 (1,96), 7,378 (2,58), 7,393 (2,53), 7,413 (1,28).

Ví dụ 57

(5RS)-2-[2-(4-Metylphenyl)etyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[2-(4-Metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (82,0 mg, độ tinh khiết 100%, 272 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,8 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (135 mg, 354 µmol) và trietylamin (190 µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, pyrolidin

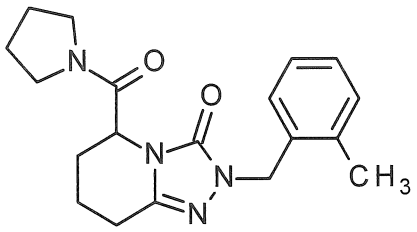
(27 µl, 330 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 77,0 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,41), -0,008 (3,12), 0,008 (3,21), 1,714 (0,99), 1,765 (1,02), 1,781 (1,70), 1,798 (1,31), 1,884 (0,49), 1,899 (1,27), 1,916 (1,68), 1,934 (1,12), 1,961 (0,65), 1,998 (0,53), 2,257 (9,18), 2,327 (0,70), 2,366 (0,43), 2,613 (0,80), 2,669 (0,79), 2,709 (0,41), 2,849 (0,94), 2,868 (1,96), 2,887 (1,03), 3,233 (0,51), 3,263 (0,94), 3,328 (1,09), 3,358 (0,59), 3,440 (0,56), 3,465 (0,70), 3,588 (0,61), 3,613 (0,58), 3,729 (0,63), 3,748 (0,96), 3,766 (0,58), 3,778 (0,91), 3,798 (0,57), 4,660 (0,71), 4,675 (0,82), 4,685 (0,62), 7,085 (16,00).

Ví dụ 58

(5RS)-2-(2-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



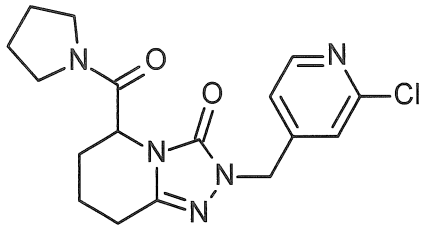
(5RS)-2-(2-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang) (80,0 mg, 278 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (138 mg, 362 µmol) và trietylamin (78 µl, 560 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (28 µl, 330 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,0 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,27 phút; MS (ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,91), 0,008 (0,90), 1,110 (0,57), 1,680 (0,58), 1,703 (1,15), 1,712 (1,23), 1,723 (0,96), 1,756 (0,51), 1,772 (1,74), 1,790 (3,06), 1,807 (2,39), 1,823 (0,69), 1,892 (0,70), 1,909 (2,16), 1,925 (2,75), 1,942 (1,76), 1,959 (0,74), 1,973 (0,55), 1,984 (0,98), 1,996 (1,12), 2,008 (0,75), 2,023 (0,80), 2,034 (0,55), 2,040 (0,50), 2,049 (0,52), 2,293 (16,00), 2,475 (0,40), 2,574 (0,74), 2,585 (1,41), 2,598 (0,79), 2,627 (0,56), 3,226 (0,42), 3,243 (0,89), 3,255 (0,90), 3,272 (1,59), 3,290 (0,88), 3,321 (1,26), 3,340 (1,67), 3,352 (0,61), 3,357 (0,85), 3,369 (0,93), 3,387 (0,43), 3,436 (0,46), 3,454 (1,02), 3,461 (0,74), 3,471 (0,62), 3,479 (1,32), 3,496 (0,58), 3,594 (0,60), 3,610 (1,23), 3,619 (0,61), 3,627 (0,71), 3,635 (0,96), 3,652 (0,42), 4,727 (1,13), 4,736 (1,29), 4,742 (1,50), 4,751 (1,15), 4,778 (8,67), 7,070 (1,24), 7,088 (2,10), 7,117 (0,63), 7,125 (0,62), 7,131 (1,10), 7,139 (1,42), 7,157 (1,70), 7,166 (5,62), 7,180 (1,21), 7,184 (0,89).

Ví dụ 59

(5RS)-2-[(2-Clopyridin-4-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-[(2-Clopyridin-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit/axit trifloaxetic (triệt quang) (110 mg, độ tinh khiết 94%, 245 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (121 mg, 318 µmol) và trietylamin (170 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (25 µl, 290 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

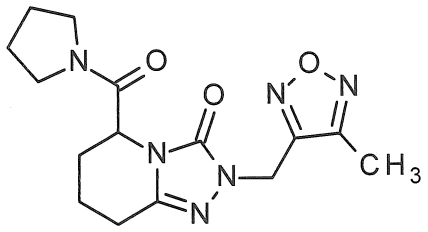
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 10,0 mg (11% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,120 (0,49), -0,007 (3,51), 0,006 (3,30), 0,117 (0,49), 1,499 (0,65), 1,693 (1,62), 1,740 (2,32), 1,748 (2,11), 1,766 (2,32), 1,778 (6,81), 1,792 (10,92), 1,806 (8,00), 1,820 (2,22), 1,901 (1,95), 1,912 (4,76), 1,925 (6,22), 1,939 (4,00), 1,952 (1,30), 1,997 (1,08), 2,015 (2,59), 2,033 (2,27), 2,040 (1,78), 2,046 (1,73), 2,053 (1,89), 2,062 (1,95), 2,068 (2,05), 2,361 (2,92), 2,365 (2,11), 2,439 (3,14), 2,518 (8,27), 2,522 (6,54), 2,559 (3,51), 2,571 (2,81), 2,580 (2,81), 2,592 (2,27), 2,617 (2,11), 2,627 (4,76), 2,635 (5,08), 2,650 (1,14), 2,660 (1,84), 2,865 (8,59), 3,242 (1,73), 3,256 (3,57), 3,266 (3,41), 3,280 (6,65), 3,338 (3,95), 3,353 (5,62), 3,367 (3,19), 3,376 (3,41), 3,390 (1,62), 3,449 (1,51), 3,463 (3,41), 3,469 (2,54), 3,483 (4,16), 3,497 (1,95), 3,598 (1,89), 3,611 (3,57), 3,625 (2,22), 3,631 (2,92), 3,645 (1,51), 3,700 (4,27), 4,766 (3,68), 4,772 (4,00), 4,778 (4,59), 4,785 (3,57), 4,833 (0,92), 4,878 (0,86), 4,912 (16,00), 4,948 (0,86), 7,209 (5,73), 7,219 (6,11), 7,319 (10,32), 8,342 (0,54), 8,368 (9,30), 8,378 (9,30).

Ví dụ 60

(5RS)-2-[(4-Metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-[(4-Metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang) (91,0 mg, 326 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (161 mg, 424 µmol) và trietylamin (91 µl, 650 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (33 µl, 390 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua

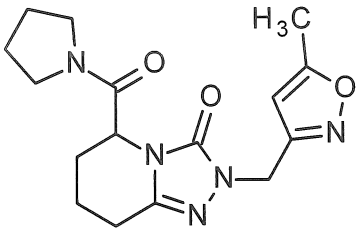
HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 14,0 mg (13% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,97 phút; MS (ESIpos): m /z = 333 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,20), 0,008 (1,14), 1,711 (0,58), 1,721 (0,49), 1,772 (1,12), 1,790 (2,07), 1,807 (1,67), 1,823 (0,52), 1,891 (0,52), 1,908 (1,52), 1,924 (1,83), 1,941 (1,16), 1,957 (0,46), 1,998 (0,83), 2,023 (0,48), 2,289 (16,00), 2,523 (1,52), 2,565 (0,60), 2,582 (0,53), 2,593 (0,89), 2,606 (0,52), 3,238 (0,56), 3,251 (0,62), 3,268 (1,07), 3,285 (0,55), 3,328 (1,23), 3,345 (0,59), 3,357 (0,61), 3,449 (0,70), 3,456 (0,52), 3,474 (0,90), 3,490 (0,41), 3,588 (0,43), 3,604 (0,83), 3,613 (0,44), 3,621 (0,47), 3,630 (0,66), 4,739 (0,79), 4,748 (0,87), 4,754 (1,02), 4,763 (0,76), 5,087 (4,25), 5,092 (4,25).

Ví dụ 61

(5RS)-2-[(5-Metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[(5-Metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (133 mg, độ tinh khiết 94%, 449 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,7 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (222 mg, 584 µmol) và trietylamin (310 µl, 2,2 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, pyrolidin (45 µl, 540 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 18,0 mg (12% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

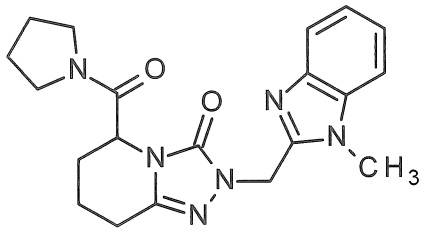
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (0,94), 0,006 (0,97), 1,179 (0,41), 1,237 (0,58), 1,717 (1,18), 1,763 (0,56), 1,776 (2,23), 1,790 (3,84), 1,804 (2,83), 1,818 (0,75),

1,899 (0,86), 1,912 (2,55), 1,925 (3,24), 1,939 (2,02), 1,952 (0,90), 1,981 (0,90), 2,007 (0,47), 2,015 (0,60), 2,027 (0,77), 2,036 (0,64), 2,042 (0,66), 2,048 (0,64), 2,201 (1,16), 2,361 (1,31), 2,370 (15,57), 2,371 (16,00), 2,518 (3,75), 2,522 (3,17), 2,567 (0,92), 2,591 (0,79), 2,600 (1,50), 2,610 (0,86), 2,635 (1,63), 2,865 (1,80), 3,232 (0,54), 3,245 (1,12), 3,255 (1,05), 3,269 (1,84), 3,283 (1,07), 3,342 (2,62), 3,352 (1,14), 3,356 (1,29), 3,366 (1,44), 3,380 (0,69), 3,444 (0,60), 3,457 (1,24), 3,463 (0,90), 3,471 (0,75), 3,477 (1,59), 3,491 (0,71), 3,594 (0,69), 3,607 (1,46), 3,614 (0,77), 3,621 (0,86), 3,628 (1,16), 3,641 (0,51), 4,717 (1,24), 4,724 (1,48), 4,729 (1,63), 4,736 (1,35), 4,781 (0,66), 4,813 (5,96), 4,819 (6,01), 4,851 (0,64), 6,062 (4,18).

Ví dụ 62

(5RS)-2-[(1-Metyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



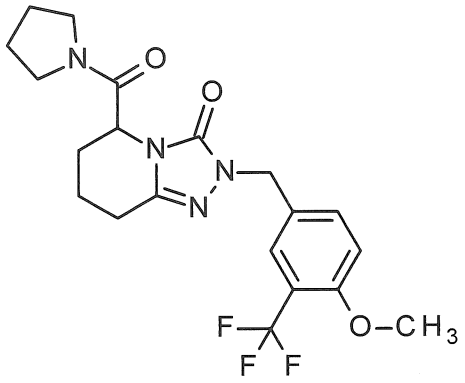
Axit (5RS)-2-[(1-Metyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (120 mg, 367 µmol) được hòa tan trong DMF (2,8 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (181 mg, 477 µmol) và trietylamin (200 µl, 1,5 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (37 µl, 440 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (139 mg, 367 µmol) và pyrolidin (31 µl, 367 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,0 mg (33% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,51), 0,008 (0,44), 1,653 (0,44), 1,667 (0,48), 1,677 (0,52), 1,690 (0,67), 1,702 (0,81), 1,712 (0,59), 1,725 (0,41), 1,777 (1,23), 1,795 (2,26), 1,812 (1,88), 1,829 (0,60), 1,897 (0,57), 1,914 (1,73), 1,931 (2,23), 1,947 (1,48), 1,964 (0,58), 1,977 (0,48), 1,987 (0,82), 1,997 (1,01), 2,006 (0,73), 2,022 (0,56), 2,033 (0,46), 2,040 (0,44), 2,048 (0,42), 2,518 (1,12), 2,566 (1,13), 2,578 (0,64), 2,608 (0,40), 3,245 (0,71), 3,258 (0,74), 3,275 (1,21), 3,292 (0,62), 3,324 (0,72), 3,342 (1,30), 3,354 (0,50), 3,360 (0,67), 3,372 (0,73), 3,459 (0,82), 3,466 (0,60), 3,476 (0,51), 3,483 (1,02), 3,501 (0,45), 3,604 (0,47), 3,620 (1,00), 3,628 (0,51), 3,637 (0,58), 3,645 (0,78), 3,755 (16,00), 4,749 (0,91), 4,758 (1,02), 4,764 (1,18), 4,772 (0,87), 5,072 (1,17), 5,111 (3,74), 5,139 (3,71), 5,178 (1,17), 7,172 (0,65), 7,175 (0,66), 7,192 (1,54), 7,209 (1,33), 7,212 (1,19), 7,233 (1,09), 7,236 (1,14), 7,253 (1,60), 7,271 (0,78), 7,273 (0,68), 7,524 (1,79), 7,544 (1,56), 7,582 (1,63), 7,602 (1,52).

Ví dụ 63

(5RS)-2-[4-Metoxy-3-(triflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[4-Metoxy-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (75,0 mg, 202 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,3 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (99,8 mg, 263 µmol) và trietylamin (140 µl, 1,0 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (20 µl, 240 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm

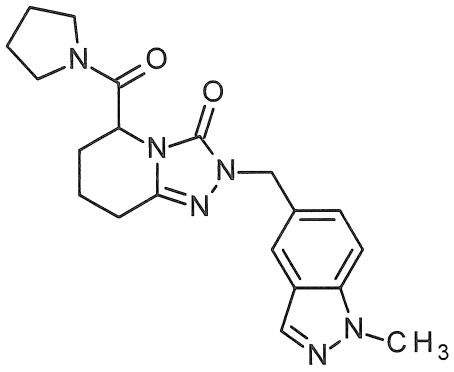
khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 40,0 mg (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 425 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,02), 0,008 (0,93), 1,674 (0,45), 1,697 (0,88), 1,708 (0,99), 1,719 (0,77), 1,755 (0,43), 1,773 (1,40), 1,790 (2,47), 1,807 (1,91), 1,824 (0,55), 1,892 (0,61), 1,909 (1,78), 1,925 (2,25), 1,942 (1,58), 1,960 (0,51), 1,967 (0,47), 1,978 (0,78), 1,990 (0,76), 2,005 (0,53), 2,020 (0,62), 2,030 (0,44), 2,036 (0,41), 2,046 (0,43), 2,073 (0,94), 2,519 (1,40), 2,561 (0,63), 2,576 (0,59), 2,588 (1,12), 2,600 (0,62), 2,630 (0,44), 2,865 (0,45), 3,240 (0,73), 3,253 (0,72), 3,269 (1,28), 3,287 (0,68), 3,322 (1,06), 3,341 (1,35), 3,352 (0,53), 3,358 (0,70), 3,370 (0,77), 3,449 (0,83), 3,457 (0,61), 3,467 (0,49), 3,474 (1,05), 3,491 (0,46), 3,592 (0,48), 3,608 (1,00), 3,616 (0,50), 3,625 (0,57), 3,633 (0,77), 3,871 (16,00), 4,726 (0,91), 4,735 (1,03), 4,741 (1,21), 4,750 (0,90), 4,807 (4,91), 7,227 (1,60), 7,248 (1,89), 7,477 (1,19), 7,498 (1,06), 7,519 (2,24).

Ví dụ 64

(5RS)-2-[(1-Metyl-1H-indazol-5-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[(1-Metyl-1H-indazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (65,0 mg, 199 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,3 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (98,2 mg, 258 µmol) và trietylamin (140 µl, 990 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (20 µl, 240 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước

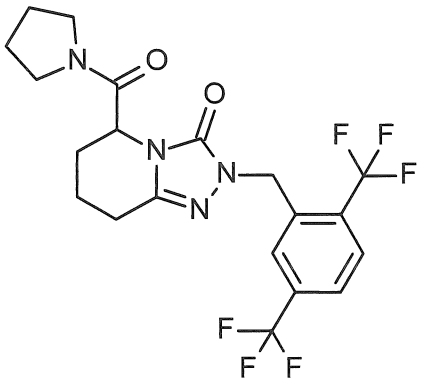
và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 26,0 mg (34% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,76), 0,008 (1,67), 1,681 (0,57), 1,691 (0,92), 1,704 (1,22), 1,717 (0,94), 1,775 (1,31), 1,792 (2,33), 1,809 (1,80), 1,826 (0,53), 1,894 (0,59), 1,911 (1,69), 1,928 (2,24), 1,945 (1,49), 1,962 (0,71), 1,972 (0,74), 1,984 (0,67), 1,993 (0,54), 2,007 (0,47), 2,018 (0,55), 2,028 (0,45), 2,043 (0,42), 2,072 (0,79), 2,523 (1,39), 2,567 (0,67), 2,579 (1,17), 2,591 (0,61), 2,621 (0,45), 2,865 (0,91), 3,244 (0,73), 3,257 (0,73), 3,273 (1,25), 3,291 (0,83), 3,331 (0,80), 3,349 (1,31), 3,361 (0,51), 3,367 (0,68), 3,379 (0,74), 3,456 (0,79), 3,463 (0,57), 3,473 (0,48), 3,480 (1,00), 3,497 (0,44), 3,597 (0,45), 3,614 (0,97), 3,622 (0,48), 3,631 (0,54), 3,639 (0,75), 4,021 (16,00), 4,723 (0,86), 4,732 (0,98), 4,739 (1,17), 4,747 (0,84), 4,841 (0,57), 4,879 (2,97), 4,894 (2,98), 4,932 (0,56), 7,280 (1,34), 7,284 (1,16), 7,302 (1,36), 7,305 (1,54), 7,581 (1,86), 7,604 (4,27), 8,009 (2,76).

Ví dụ 65

(5RS)-2-[2,5-Bis(triflometyl)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[2,5-Bis(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (50,0 mg, 122 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (60,4 mg, 159 µmol) và

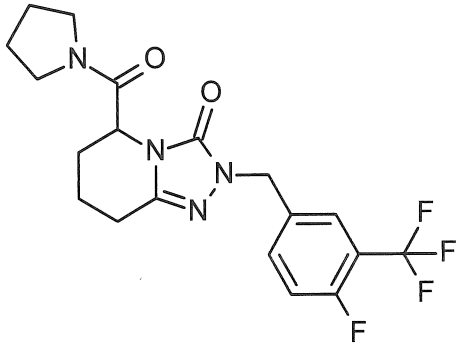
trietylamin (51 µl, 370 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, pyrolidin (10,4 mg, 147 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 18,2 mg (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 463 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,98), -0,008 (11,17), 0,008 (8,68), 0,146 (1,03), 1,697 (1,57), 1,707 (1,63), 1,735 (2,71), 1,756 (2,33), 1,773 (5,59), 1,790 (9,06), 1,807 (6,83), 1,824 (1,95), 1,893 (2,33), 1,909 (6,13), 1,926 (7,38), 1,943 (4,39), 1,960 (1,19), 2,025 (3,74), 2,036 (3,91), 2,078 (1,46), 2,328 (1,79), 2,366 (1,14), 2,524 (6,94), 2,566 (3,04), 2,577 (2,82), 2,592 (2,12), 2,614 (2,06), 2,625 (3,74), 2,638 (2,17), 2,670 (3,15), 2,710 (1,30), 2,865 (3,74), 3,230 (1,25), 3,247 (2,60), 3,260 (2,71), 3,276 (4,99), 3,338 (5,32), 3,356 (2,71), 3,368 (2,82), 3,385 (1,25), 3,441 (1,46), 3,458 (2,98), 3,466 (2,17), 3,483 (3,74), 3,501 (1,68), 3,594 (1,74), 3,611 (3,42), 3,627 (2,01), 3,635 (2,77), 3,652 (1,08), 3,700 (1,19), 3,730 (1,41), 4,749 (0,49), 4,785 (3,15), 4,794 (3,53), 4,800 (4,34), 4,808 (3,04), 5,077 (16,00), 7,654 (7,27), 7,917 (2,98), 7,938 (4,56), 8,013 (6,40), 8,034 (4,23).

Ví dụ 66

(5RS)-2-[4-Flo-3-(triflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[4-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (50,0 mg, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (68,8 mg, 181 µmol) và trietylamin (58 µl, 420 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng

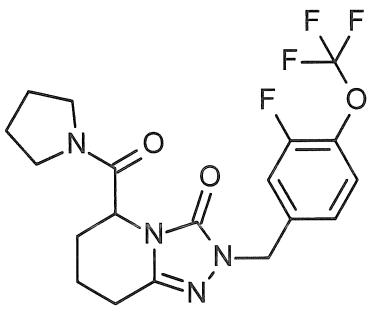
trong 15 phút, pyrolidin (11,9 mg, 167 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (68,8 mg, 181 µmol), pyrolidin (11,9 mg, 167 µmol) và trietylamin (58 µl, 420 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,6 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,40), -0,008 (3,74), 0,008 (3,05), 0,146 (0,40), 1,662 (0,79), 1,673 (1,11), 1,686 (1,26), 1,707 (1,77), 1,716 (2,14), 1,726 (1,68), 1,740 (1,04), 1,754 (1,26), 1,773 (3,89), 1,790 (6,75), 1,807 (5,19), 1,824 (1,46), 1,892 (1,79), 1,909 (4,77), 1,925 (5,75), 1,942 (3,51), 1,958 (1,44), 1,982 (1,14), 1,992 (2,02), 2,004 (2,51), 2,014 (1,72), 2,030 (1,46), 2,041 (1,16), 2,048 (1,16), 2,056 (1,11), 2,065 (0,58), 2,323 (0,49), 2,327 (0,67), 2,332 (0,47), 2,366 (0,58), 2,523 (2,42), 2,558 (2,05), 2,572 (1,65), 2,588 (1,58), 2,600 (2,88), 2,613 (1,65), 2,630 (0,75), 2,642 (1,14), 2,654 (0,60), 2,665 (0,58), 2,669 (0,72), 2,674 (0,53), 2,710 (0,63), 2,865 (3,96), 3,225 (0,96), 3,242 (2,02), 3,255 (1,96), 3,272 (3,58), 3,289 (2,11), 3,340 (3,82), 3,351 (1,54), 3,357 (1,98), 3,369 (2,14), 3,387 (0,93), 3,435 (1,04), 3,452 (2,28), 3,460 (1,63), 3,470 (1,35), 3,477 (2,86), 3,494 (1,25), 3,591 (1,32), 3,607 (2,65), 3,615 (1,33), 3,624 (1,53), 3,632 (2,07), 3,649 (0,95), 4,741 (2,49), 4,750 (2,68), 4,756 (3,18), 4,765 (2,39), 4,904 (16,00), 7,478 (1,72), 7,500 (3,12), 7,526 (3,04), 7,561 (1,60), 7,566 (1,77), 7,573 (1,82), 7,579 (2,07), 7,587 (1,23), 7,595 (0,98), 7,600 (1,00), 7,669 (2,53), 7,674 (2,37), 7,687 (2,60).

Ví dụ 67

(5RS)-2-[3-Flo-4-(triflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



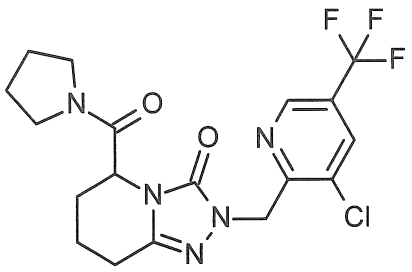
Axit (5RS)-2-[3-Flo-4-(triflometoxy)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (80,0 mg, 213 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (105 mg, 277 µmol) và trietylamin (89 µl, 640 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (21 µl, 260 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,0 mg (49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,37), 0,008 (1,36), 1,662 (0,74), 1,669 (0,77), 1,681 (1,08), 1,695 (1,22), 1,704 (1,35), 1,717 (1,75), 1,728 (2,05), 1,737 (1,56), 1,757 (1,39), 1,774 (4,00), 1,791 (6,45), 1,809 (4,96), 1,818 (1,10), 1,826 (1,95), 1,836 (1,76), 1,844 (0,70), 1,854 (0,69), 1,893 (1,41), 1,910 (4,09), 1,926 (5,10), 1,943 (3,12), 1,960 (1,11), 1,979 (0,73), 1,993 (1,14), 2,003 (2,00), 2,015 (2,49), 2,024 (1,73), 2,040 (1,41), 2,051 (1,14), 2,059 (1,12), 2,066 (1,07), 2,074 (0,68), 2,559 (1,84), 2,570 (1,70), 2,584 (1,52), 2,599 (1,51), 2,611 (2,77), 2,623 (1,59), 2,641 (0,71), 2,653 (1,09), 2,665 (0,70), 3,095 (0,74), 3,232 (0,86), 3,248 (1,81), 3,261 (1,80), 3,278 (3,18), 3,295 (1,57), 3,329 (1,65), 3,346 (3,24), 3,358 (1,22), 3,364 (1,70), 3,376 (1,90), 3,394 (0,86), 3,441 (0,95), 3,459 (2,08), 3,466 (1,55), 3,476 (1,27), 3,484 (2,68), 3,501 (1,19), 3,593 (1,23), 3,610 (2,48), 3,618 (1,30), 3,626 (1,47), 3,634 (1,92), 3,651 (0,90), 4,747 (2,31), 4,756 (2,57), 4,761 (3,04), 4,771 (2,27), 4,879 (16,00), 7,160 (2,64), 7,182 (2,97), 7,303 (2,85), 7,308 (2,71), 7,331 (2,93), 7,336 (2,75), 7,537 (1,68), 7,557 (3,12), 7,577 (1,50).

Ví dụ 68

(5RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



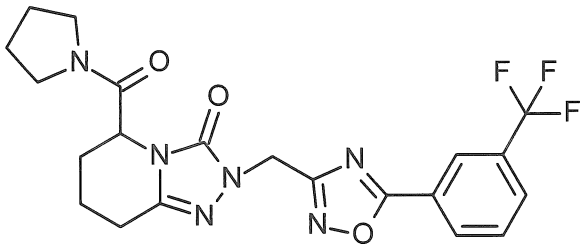
Axit (5RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (80,0 mg, 212 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (105 mg, 276 µmol) và trietylamin (89 µl, 640 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (21 µl, 250 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 62,0 mg (68% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,57), -0,008 (5,51), 0,008 (4,76), 0,146 (0,58), 1,530 (0,64), 1,678 (1,30), 1,691 (2,52), 1,701 (6,30), 1,714 (8,12), 1,732 (5,69), 1,745 (2,84), 1,753 (2,43), 1,771 (8,48), 1,789 (14,82), 1,806 (11,36), 1,822 (3,36), 1,891 (3,49), 1,908 (10,40), 1,924 (12,93), 1,941 (8,24), 1,959 (3,75), 1,973 (2,58), 1,984 (4,67), 1,995 (4,19), 2,006 (3,22), 2,022 (3,48), 2,036 (2,54), 2,043 (3,25), 2,058 (2,91), 2,078 (1,33), 2,094 (0,70), 2,328 (0,87), 2,366 (0,78), 2,474 (1,94), 2,523 (3,34), 2,567 (3,64), 2,579 (7,40), 2,592 (3,66), 2,609 (1,60), 2,621 (2,75), 2,634 (1,12), 2,670 (0,91), 2,690 (0,54), 2,710 (0,57), 3,229 (1,99), 3,247 (4,27), 3,259 (4,25), 3,276 (7,72), 3,293 (4,00), 3,320 (5,40), 3,338 (7,91), 3,350 (2,84), 3,355 (4,06), 3,367 (4,42), 3,385 (1,97), 3,443 (2,22), 3,460 (4,90), 3,468 (3,60), 3,477 (2,93), 3,485 (6,22), 3,502 (2,73), 3,596 (2,81), 3,612 (5,82), 3,620 (2,96), 3,629 (3,40), 3,637 (4,55), 3,654 (2,03), 4,736 (5,46), 4,745 (6,31), 4,751 (7,34), 4,761 (5,43), 5,063 (4,87), 5,104 (16,00), 5,135 (15,54), 5,175 (4,67), 8,486 (11,75), 8,490 (11,76), 8,903 (11,49), 8,906 (11,69).

Ví dụ 69

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-({5-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}metyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-({5-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (70,0 mg, độ tinh khiết 88%, 151 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (74,7 mg, 197 µmol) và trietylamin (63 µl, 450 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (12,9 mg, 181 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 27,6 mg (39% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

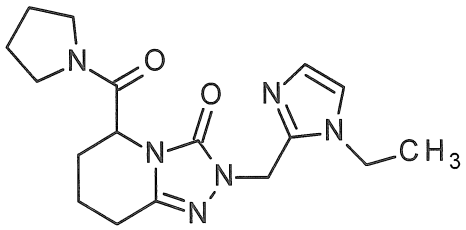
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,57 phút; MS (ESIpos): m /z = 463 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,57), -0,008 (14,76), 0,008 (12,96), 0,146 (1,57), 1,726 (4,98), 1,738 (4,23), 1,760 (1,87), 1,777 (6,00), 1,795 (10,23), 1,812 (7,87), 1,829 (2,32), 1,899 (2,40), 1,915 (7,31), 1,932 (9,52), 1,949 (6,41), 1,964 (2,55), 1,976 (1,84), 1,988 (3,04), 1,999 (2,66), 2,031 (1,99), 2,043 (2,06), 2,053 (2,02), 2,068 (1,95), 2,323 (1,39), 2,327 (1,91), 2,366 (1,12), 2,523 (7,08), 2,566 (3,60), 2,588 (2,66), 2,598 (2,59), 2,610 (5,17), 2,623 (2,62), 2,640 (1,16), 2,652 (1,84), 2,665 (2,21), 2,670 (2,21), 2,674 (1,54), 2,710 (1,16), 3,235 (1,39), 3,252 (3,04), 3,264 (2,96), 3,281 (5,43), 3,329 (2,85), 3,347 (5,47), 3,365 (2,96), 3,377 (3,19), 3,394 (1,46), 3,448 (1,57), 3,466 (3,56), 3,473 (2,51), 3,483 (2,25), 3,490 (4,42), 3,508 (1,95), 3,605 (2,02), 3,622 (4,23), 3,630 (2,10), 3,638 (2,40), 3,647 (3,26), 3,663 (1,42), 4,647 (0,86), 4,662 (0,90), 4,750

(3,78), 4,759 (4,50), 4,765 (5,13), 4,774 (3,78), 5,019 (4,95), 5,060 (16,00), 5,088 (16,00), 5,128 (5,06), 7,876 (3,37), 7,896 (7,46), 7,915 (4,31), 8,100 (5,43), 8,120 (4,53), 8,333 (8,39), 8,394 (5,43), 8,413 (5,17).

Ví dụ 70

(5RS)-2-[(1-Etyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[(1-Etyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (80,0 mg, độ tinh khiết 60%, 165 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (2,0 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (81,4 mg, 214 µmol) và trietylamin (92 µl, 660 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, pyrolidin (17 µl, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (63,8 mg, 165 µmol) và pyrolidin (14 µl, 165 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 6,00 mg (11% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

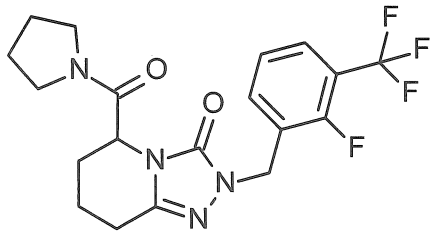
LC-MS (Phương pháp 9): R_t = 3,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 345 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,41), 0,008 (2,88), 1,300 (7,13), 1,319 (16,00), 1,337 (7,18), 1,655 (0,66), 1,666 (0,90), 1,679 (0,96), 1,691 (0,97), 1,705 (1,24), 1,717 (1,47), 1,729 (1,20), 1,757 (1,00), 1,774 (2,92), 1,791 (4,94), 1,808 (3,77), 1,825 (1,17), 1,894 (1,99), 1,910 (3,30), 1,927 (3,65), 1,943 (2,23), 1,961 (1,03), 1,975 (0,56), 1,988 (1,00), 1,999 (2,36), 2,009 (2,34), 2,023 (1,62), 2,034 (0,90), 2,040 (0,83), 2,049 (0,76), 2,072 (0,41), 2,322 (0,52), 2,327 (0,66), 2,332 (0,51), 2,366 (0,54), 2,518 (3,41), 2,523 (2,61), 2,561 (1,55), 2,576 (1,19), 2,592 (1,19), 2,605 (2,17), 2,617 (1,20), 2,634 (0,58), 2,646 (0,89), 2,660 (0,62), 2,665 (0,63), 2,669 (0,75), 2,674 (0,55), 2,689 (0,58),

2,710 (0,54), 2,865 (13,73), 3,219 (0,78), 3,236 (1,55), 3,249 (1,78), 3,266 (3,05), 3,283 (1,95), 3,298 (2,44), 3,315 (4,95), 3,334 (6,17), 3,345 (6,63), 3,445 (0,99), 3,462 (1,79), 3,469 (1,41), 3,479 (1,11), 3,487 (2,22), 3,504 (1,00), 3,581 (1,00), 3,597 (1,93), 3,606 (1,03), 3,614 (1,16), 3,622 (1,45), 3,639 (0,68), 4,145 (1,55), 4,162 (4,11), 4,180 (3,94), 4,183 (3,94), 4,200 (1,38), 4,728 (1,76), 4,738 (2,03), 4,743 (2,55), 4,753 (1,68), 5,163 (1,06), 5,204 (6,89), 5,216 (6,69), 5,257 (1,06), 6,939 (0,66), 7,066 (0,68), 7,194 (0,65), 7,642 (3,94), 7,646 (3,98), 7,776 (4,66), 7,780 (4,28).

Ví dụ 71

(5RS)-2-[2-Flo-3-(triflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[2-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (80,0 mg, 223 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (110 mg, 289 µmol) và trietylamin (93 µl, 670 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (22 µl, 270 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 55,0 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

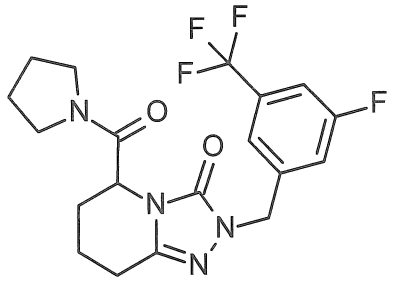
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,92), 0,008 (8,29), 0,146 (1,03), 1,693 (3,76), 1,704 (5,42), 1,717 (6,38), 1,755 (3,06), 1,773 (9,29), 1,790 (16,00), 1,807 (12,53), 1,824 (3,65), 1,892 (3,91), 1,909 (11,28), 1,926 (14,08), 1,942 (9,14), 1,960 (3,91), 1,988 (5,09), 2,030 (3,91), 2,073 (3,21), 2,328 (2,40), 2,367 (1,18), 2,559 (5,86), 2,573 (4,20),

2,588 (4,06), 2,600 (7,48), 2,613 (4,20), 2,642 (2,91), 2,669 (2,54), 2,690 (1,25), 2,710 (1,40), 3,227 (2,43), 3,243 (4,53), 3,256 (4,57), 3,273 (8,00), 3,290 (4,39), 3,325 (5,31), 3,343 (8,41), 3,361 (4,50), 3,372 (4,94), 3,391 (2,03), 3,436 (2,43), 3,454 (5,05), 3,461 (4,02), 3,479 (6,86), 3,496 (3,02), 3,590 (3,13), 3,607 (6,30), 3,623 (3,76), 3,632 (4,90), 3,649 (2,18), 4,737 (5,82), 4,747 (6,67), 4,752 (8,04), 4,761 (5,68), 4,895 (3,50), 4,935 (15,48), 4,956 (15,48), 4,995 (3,65), 6,509 (1,29), 7,386 (4,68), 7,406 (10,43), 7,425 (6,23), 7,555 (4,72), 7,573 (7,63), 7,590 (3,65), 7,720 (4,13), 7,736 (7,82), 7,756 (3,91).

Ví dụ 72

(5RS)-2-[3-Flo-5-(triflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[3-Flo-5-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (80,0 mg, 223 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (110 mg, 289 µmol) và trietylamin (93 µl, 670 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (22 µl, 270 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 48,0 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

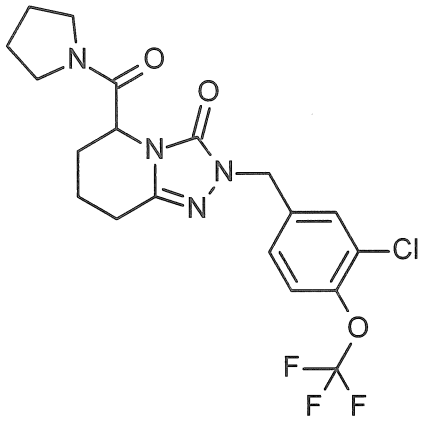
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,15), 0,008 (2,63), 1,690 (1,16), 1,701 (1,12), 1,728 (1,86), 1,740 (1,51), 1,755 (1,38), 1,774 (4,07), 1,791 (6,54), 1,809 (5,03), 1,825 (1,42), 1,893 (1,52), 1,910 (4,33), 1,927 (5,32), 1,943 (3,23), 1,961 (1,03), 1,972

(0,74), 2,019 (2,53), 2,028 (1,84), 2,043 (1,33), 2,054 (1,16), 2,062 (1,14), 2,073 (1,44), 2,327 (0,72), 2,563 (2,11), 2,574 (1,91), 2,589 (1,64), 2,604 (1,57), 2,616 (2,72), 2,628 (1,55), 2,646 (0,75), 2,657 (1,15), 2,670 (1,25), 2,710 (0,45), 2,865 (0,60), 3,231 (0,84), 3,247 (1,83), 3,260 (1,90), 3,277 (3,31), 3,294 (1,92), 3,326 (1,93), 3,344 (3,35), 3,361 (1,78), 3,373 (1,90), 3,391 (0,87), 3,439 (0,94), 3,457 (2,17), 3,464 (1,54), 3,482 (2,73), 3,499 (1,19), 3,595 (1,24), 3,611 (2,50), 3,620 (1,31), 3,628 (1,51), 3,636 (1,92), 3,653 (0,88), 4,761 (2,42), 4,770 (2,59), 4,776 (3,10), 4,785 (2,31), 4,959 (16,00), 7,329 (2,37), 7,352 (2,34), 7,502 (5,85), 7,601 (2,38), 7,623 (2,42).

Ví dụ 73

(5RS)-2-[3-Clo-4-(triflometoxy)benzyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



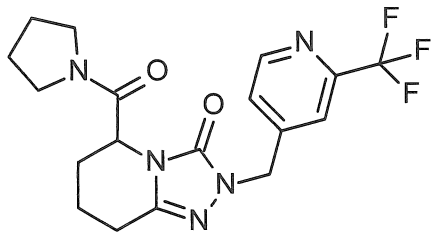
Axit (5RS)-2-[3-Clo-4-(triflometoxy)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (75,0 mg, độ tinh khiết 95%, 182 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (89,9 mg, 236 µmol) và trietylamin (130 µl, 910 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (18 µl, 220 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 41,0 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 445 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,80), -0,008 (6,96), 0,008 (5,94), 0,146 (0,78), 1,724 (1,73), 1,756 (1,17), 1,774 (3,10), 1,791 (5,36), 1,808 (4,08), 1,824 (1,15), 1,893 (1,26), 1,909 (3,66), 1,926 (4,36), 1,943 (2,67), 1,960 (1,19), 1,988 (1,32), 1,997 (1,60), 2,010 (1,65), 2,038 (1,17), 2,048 (0,93), 2,063 (1,06), 2,073 (16,00), 2,281 (1,30), 2,327 (1,21), 2,366 (0,71), 2,523 (3,73), 2,558 (1,89), 2,569 (1,54), 2,583 (1,30), 2,597 (1,24), 2,609 (2,28), 2,622 (1,28), 2,639 (0,58), 2,651 (0,93), 2,665 (1,28), 2,669 (1,34), 2,710 (0,59), 2,865 (0,45), 3,229 (0,69), 3,246 (1,58), 3,258 (1,52), 3,275 (2,71), 3,293 (1,56), 3,329 (1,50), 3,347 (2,73), 3,365 (1,47), 3,377 (1,61), 3,394 (0,74), 3,438 (0,78), 3,456 (1,76), 3,464 (1,28), 3,473 (1,06), 3,481 (2,25), 3,498 (0,95), 3,592 (1,02), 3,608 (2,08), 3,617 (1,06), 3,625 (1,23), 3,633 (1,58), 3,650 (0,72), 3,726 (1,63), 4,541 (0,69), 4,745 (1,93), 4,754 (2,10), 4,760 (2,52), 4,769 (1,84), 4,873 (14,14), 7,156 (0,65), 7,306 (2,49), 7,311 (2,54), 7,327 (2,99), 7,332 (3,06), 7,533 (5,10), 7,539 (4,92), 7,547 (2,99), 7,551 (2,88), 7,569 (2,47), 7,572 (2,41).

Ví dụ 74

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (70,0 mg, 205 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (97,1 mg, 255 µmol) và trietylamin (82 µl, 590 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (20 µl, 240 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 66,0 mg (85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

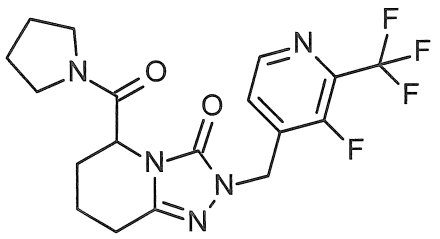
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,82), 0,008 (1,91), 1,663 (0,97), 1,683 (1,29), 1,696 (1,47), 1,706 (1,28), 1,732 (1,80), 1,741 (2,17), 1,756 (2,12), 1,775 (5,55), 1,792 (8,58), 1,809 (6,36), 1,826 (1,82), 1,894 (1,68), 1,910 (4,88), 1,927 (6,01), 1,943 (3,66), 1,960 (1,07), 1,989 (0,74), 2,000 (0,78), 2,015 (1,44), 2,029 (3,22), 2,038 (3,51), 2,045 (2,41), 2,054 (1,95), 2,066 (1,46), 2,072 (1,43), 2,081 (1,30), 2,108 (0,49), 2,327 (0,55), 2,523 (1,95), 2,558 (2,98), 2,572 (2,50), 2,584 (2,37), 2,598 (1,98), 2,614 (1,90), 2,625 (3,38), 2,637 (2,01), 2,656 (0,92), 2,666 (1,65), 2,679 (0,87), 3,237 (1,07), 3,254 (2,30), 3,266 (2,34), 3,283 (4,24), 3,330 (2,25), 3,347 (4,22), 3,359 (1,53), 3,365 (2,21), 3,377 (2,39), 3,394 (1,07), 3,445 (1,23), 3,462 (2,68), 3,469 (2,01), 3,479 (1,58), 3,487 (3,47), 3,504 (1,50), 3,594 (1,62), 3,611 (3,15), 3,619 (1,64), 3,627 (1,83), 3,636 (2,39), 3,652 (1,14), 4,774 (2,95), 4,783 (3,30), 4,789 (4,07), 4,798 (2,91), 4,980 (0,51), 5,024 (16,00), 5,068 (0,51), 7,473 (4,22), 7,485 (4,38), 7,760 (8,48), 8,726 (6,15), 8,739 (6,08).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 75

(5RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-[[3-Flo-2-(triflometyl)-4-pyridyl]metyl]-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (80,0 mg, 214 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (106 mg, 278 µmol) và trietylamin (89 µl, 640 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (21 µl, 260 µmol) được thêm vào và hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 67,0 mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

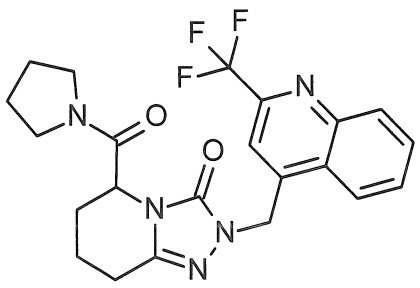
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,52), 0,008 (3,36), 0,146 (0,57), 1,697 (2,60), 1,708 (2,42), 1,737 (3,98), 1,758 (3,80), 1,774 (8,57), 1,792 (13,17), 1,809 (9,76), 1,825 (2,72), 1,894 (3,04), 1,909 (7,95), 1,926 (9,58), 1,942 (5,78), 1,959 (1,76), 2,025 (5,07), 2,047 (3,06), 2,060 (2,40), 2,067 (2,35), 2,075 (2,15), 2,328 (1,01), 2,366 (0,69), 2,569 (4,00), 2,580 (3,80), 2,594 (3,25), 2,609 (3,31), 2,621 (5,56), 2,633 (3,16), 2,651 (1,53), 2,664 (2,51), 2,710 (0,69), 3,235 (1,85), 3,252 (3,80), 3,264 (4,16), 3,281 (7,27), 3,329 (3,57), 3,347 (6,42), 3,364 (3,45), 3,376 (3,57), 3,394 (1,65), 3,443 (2,03), 3,460 (4,21), 3,468 (3,22), 3,486 (5,21), 3,503 (2,33), 3,592 (2,63), 3,609 (4,96), 3,626 (3,00), 3,634 (3,73), 3,650 (1,62), 4,763 (4,87), 4,772 (5,33), 4,777 (6,22), 4,787 (4,32), 5,015 (1,69), 5,057 (16,00), 5,065 (15,41), 5,107 (1,48), 7,546 (4,85), 7,559 (8,68), 7,571 (4,71), 8,561 (10,29), 8,573 (9,81).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

<u>Ví dụ 76</u>

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh 1) (94,0 mg, 240 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (118 mg, 311 µmol) và trietylamin (100 µl, 720 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (24 µl, 290 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 57,0 mg (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

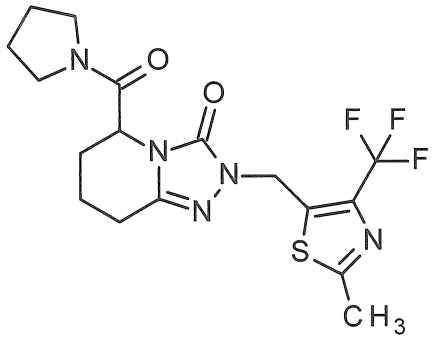
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,70), 0,008 (2,54), 1,147 (0,45), 1,165 (0,90), 1,183 (0,45), 1,653 (1,17), 1,666 (1,66), 1,678 (1,86), 1,691 (1,77), 1,704 (2,52), 1,717 (3,00), 1,728 (2,29), 1,740 (1,51), 1,751 (1,17), 1,763 (1,72), 1,781 (5,12), 1,799 (9,24), 1,816 (7,40), 1,832 (2,22), 1,899 (2,19), 1,915 (6,75), 1,932 (8,65), 1,949 (5,19), 1,966 (1,61), 1,983 (1,00), 1,998 (1,85), 2,010 (4,50), 2,019 (4,62), 2,034 (2,65), 2,046 (1,72), 2,052 (1,66), 2,061 (1,55), 2,071 (0,74), 2,087 (0,51), 2,096 (0,42), 2,328 (0,56), 2,333 (0,49), 2,342 (1,75), 2,519 (3,00), 2,525 (4,32), 2,567 (2,15), 2,594 (2,16), 2,605 (3,87), 2,617 (2,31), 2,636 (1,19), 2,647 (1,75), 2,660 (1,01), 2,670 (0,71), 3,238 (1,31), 3,255 (2,81), 3,268 (2,72), 3,285 (4,87), 3,340 (2,36), 3,357 (4,92), 3,369 (1,89), 3,375 (2,60), 3,387 (2,96), 3,405 (1,31), 3,440 (1,47), 3,457 (3,21), 3,464 (2,37), 3,474 (1,97), 3,482 (4,04), 3,499 (1,75), 3,606 (1,82), 3,622 (3,91), 3,630 (2,00), 3,639 (2,22), 3,647 (3,07), 3,664 (1,36), 3,803 (0,57), 3,818 (0,56), 4,792 (3,51), 4,801 (3,91), 4,806 (4,95), 4,815 (3,45), 5,408 (3,17), 5,449 (10,04), 5,480 (10,14), 5,521 (3,20), 5,558 (0,51), 6,510 (2,74), 7,293 (0,56), 7,386 (0,63), 7,406 (0,59), 7,750 (16,00), 7,823 (2,56), 7,826 (2,72), 7,844 (5,54), 7,862 (3,75), 7,864 (3,71), 7,943 (3,44), 7,946 (3,64), 7,964 (5,87), 7,967 (4,51), 7,982 (3,21), 7,985 (3,11), 8,214 (6,39), 8,234 (5,46), 8,370 (6,19), 8,390 (5,70).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 77

(5RS)-2-{[2-Metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-{[2-Metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang) (68,0 mg, 188 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (92,8 mg, 244 µmol) và trietylamin (78 µl, 560 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (19 µl, 230 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 49,0 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

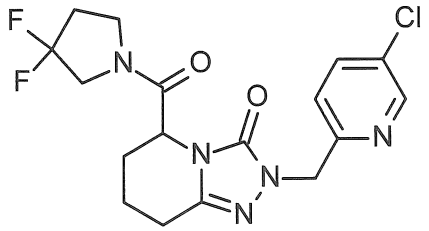
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,21 phút; MS (ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,56), 0,008 (2,06), 1,163 (2,87), 1,181 (6,08), 1,199 (2,98), 1,703 (0,97), 1,714 (1,06), 1,754 (0,51), 1,770 (1,54), 1,787 (2,65), 1,804 (2,06), 1,821 (0,60), 1,889 (0,63), 1,906 (1,90), 1,923 (2,45), 1,939 (1,73), 1,974 (0,84), 1,986 (0,78), 2,003 (0,52), 2,019 (0,67), 2,028 (0,50), 2,327 (0,46), 2,523 (1,51), 2,558 (0,99), 2,568 (0,83), 2,582 (0,68), 2,602 (0,66), 2,613 (1,27), 2,626 (0,75), 2,646 (16,00), 2,669 (0,74), 2,890 (0,45), 3,076 (1,10), 3,089 (1,24), 3,094 (1,13), 3,106 (1,07), 3,236 (0,78), 3,248 (0,79), 3,265 (1,40), 3,282 (0,69), 3,313 (0,78), 3,330 (1,69), 3,428

(0,64), 3,445 (0,98), 3,453 (0,73), 3,470 (1,21), 3,487 (0,56), 3,578 (0,51), 3,595 (1,09), 3,612 (0,63), 3,620 (0,80), 4,713 (0,95), 4,723 (1,09), 4,728 (1,30), 4,738 (0,95), 5,127 (2,30), 5,142 (2,33).

Ví dụ 78

(5RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang) (50,0 mg, 162 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (80,1 mg, 211 µmol) và trietylamin (68 µl, 490 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (27,9 mg, 194 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,2 mg (39% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

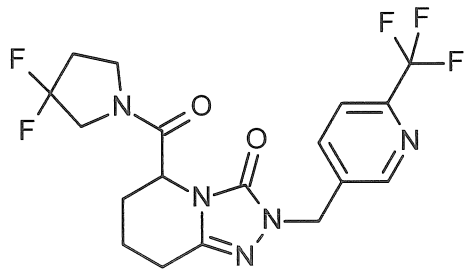
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,72), 0,008 (2,55), 1,687 (1,41), 1,699 (1,48), 1,726 (1,92), 2,023 (1,76), 2,050 (1,24), 2,064 (1,31), 2,073 (2,50), 2,085 (1,00), 2,101 (0,87), 2,328 (0,75), 2,365 (0,71), 2,381 (1,04), 2,410 (1,31), 2,431 (1,22), 2,569 (4,02), 2,578 (3,03), 2,592 (3,63), 2,607 (3,88), 2,620 (1,88), 2,650 (1,12), 2,665 (1,04), 2,709 (0,48), 3,538 (1,74), 3,557 (2,71), 3,570 (1,44), 3,577 (1,41), 3,638 (0,51), 3,672 (1,50), 3,706 (1,75), 3,740 (1,36), 3,774 (2,31), 3,790 (1,31), 3,798 (1,21), 3,808 (2,23), 3,816 (1,89), 3,835 (0,93), 3,894 (0,74), 3,912 (1,70), 3,931 (0,99), 3,938 (1,22), 3,957 (0,58), 3,972 (0,49), 4,001 (1,06), 4,014 (0,56), 4,030 (0,71), 4,043 (0,99), 4,071 (0,60),

4,147 (0,64), 4,179 (1,00), 4,203 (1,01), 4,235 (0,43), 4,761 (1,40), 4,776 (1,83), 4,785 (1,34), 4,836 (1,45), 4,846 (1,72), 4,851 (1,89), 4,861 (1,45), 4,870 (0,73), 4,914 (16,00), 4,955 (0,69), 7,199 (6,18), 7,220 (6,60), 7,913 (4,28), 7,920 (4,38), 7,934 (4,15), 7,941 (4,23), 8,571 (5,89), 8,577 (5,93).

Ví dụ 79

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit/axit trifloaxetic (triệt quang) (70,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (75,8 mg, 199 µmol) và trietylamin (110 µl, 770 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (26,4 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,7 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

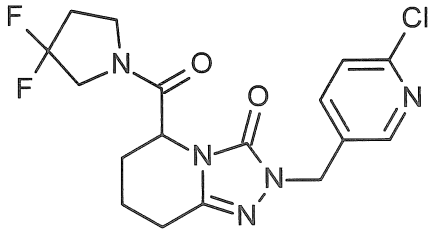
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,24), 0,008 (3,00), 1,664 (1,10), 1,735 (1,37), 1,908 (1,15), 1,994 (1,34), 2,008 (1,72), 2,018 (1,67), 2,033 (1,58), 2,044 (1,35), 2,052 (1,21), 2,060 (1,13), 2,073 (1,48), 2,080 (0,80), 2,088 (0,84), 2,096 (0,75), 2,328 (0,80), 2,366 (0,81), 2,382 (0,98), 2,411 (1,16), 2,431 (1,11), 2,456 (0,84), 2,569 (3,33), 2,580 (2,48), 2,594 (2,56), 2,610 (2,91), 2,623 (1,48), 2,640 (0,60), 2,653 (0,91), 2,669 (1,06), 2,710 (0,48), 3,534 (1,23), 3,541 (1,45), 3,552 (2,00), 3,561 (2,15), 3,571 (1,27),

3,580 (1,08), 3,670 (1,29), 3,704 (1,47), 3,738 (0,63), 3,749 (0,72), 3,769 (0,56), 3,782 (1,84), 3,794 (0,96), 3,813 (2,64), 3,831 (0,71), 3,891 (0,68), 3,910 (1,45), 3,929 (0,81), 3,936 (1,06), 3,955 (0,49), 3,966 (0,43), 3,995 (0,88), 4,010 (0,45), 4,023 (0,60), 4,038 (0,82), 4,066 (0,49), 4,149 (0,51), 4,182 (0,79), 4,206 (0,79), 4,767 (1,21), 4,776 (1,43), 4,782 (1,63), 4,791 (1,15), 4,838 (1,28), 4,847 (1,44), 4,853 (1,63), 4,862 (1,17), 5,011 (14,35), 7,909 (15,74), 7,913 (16,00), 8,641 (5,64).

Ví dụ 80

(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang) (350 mg, 15% purity, 170 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (84,1 mg, 221 µmol) và trietylamin (71 µl, 510 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (29,3 mg, 204 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,4 mg (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

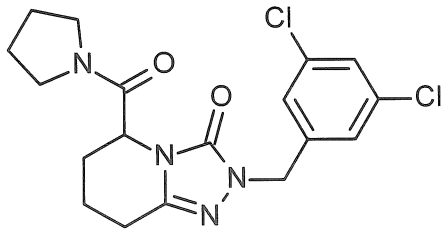
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,661 (1,07), 1,726 (1,27), 1,996 (1,45), 2,007 (1,54), 2,043 (1,10), 2,060 (0,88), 2,071 (0,82), 2,327 (0,70), 2,366 (0,54), 2,379 (0,89), 2,408 (1,09), 2,427 (1,04), 2,452 (0,91), 2,560 (2,42), 2,569 (2,97), 2,585 (2,82), 2,602 (2,79), 2,644 (0,79), 2,669 (0,70), 3,537 (1,17), 3,546 (1,77), 3,556 (1,91), 3,565 (1,12), 3,575 (0,94), 3,665 (1,17), 3,700 (1,30), 3,743 (0,64), 3,776 (1,61), 3,807 (2,37), 3,825

(0,62), 3,887 (0,58), 3,906 (1,29), 3,931 (0,92), 3,962 (0,43), 3,991 (0,80), 4,018 (0,57), 4,032 (0,75), 4,063 (0,47), 4,143 (0,51), 4,175 (0,74), 4,200 (0,74), 4,749 (1,05), 4,764 (1,43), 4,773 (1,05), 4,821 (1,16), 4,836 (1,48), 4,846 (1,20), 4,884 (16,00), 7,505 (4,89), 7,525 (6,06), 7,686 (3,27), 7,692 (3,34), 7,707 (2,69), 7,713 (2,73), 8,296 (5,00), 8,301 (4,81).

Ví dụ 81

(5RS)-2-(3,5-Diclobenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-(3,5-Diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit clohydric (triệt quang) (70,0 mg, độ tinh khiết 79%, 145 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (71,7 mg, 189 µmol) và trietylamin (100 µl, 730 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (12,4 mg, 174 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 21,4 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

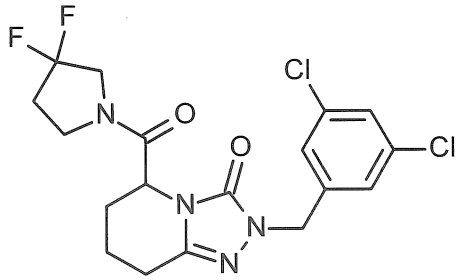
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,96), -0,008 (8,42), 0,008 (7,50), 0,146 (1,00), 1,406 (0,70), 1,725 (1,96), 1,756 (1,37), 1,773 (3,77), 1,791 (6,24), 1,808 (4,80), 1,824 (1,40), 1,893 (1,44), 1,909 (4,25), 1,926 (5,36), 1,943 (3,21), 1,960 (1,44), 1,997 (1,81), 2,015 (1,55), 2,040 (1,29), 2,051 (1,07), 2,058 (1,18), 2,066 (1,07), 2,327 (1,88), 2,366 (1,40), 2,518 (8,61), 2,523 (7,02), 2,565 (2,44), 2,574 (2,00), 2,590 (1,66), 2,603 (1,55), 2,615 (2,77), 2,627 (1,66), 2,644 (0,78), 2,669 (2,48), 2,709 (1,44), 3,228 (0,89),

3,245 (1,88), 3,257 (1,85), 3,274 (3,33), 3,292 (2,25), 3,330 (2,11), 3,348 (3,29), 3,365 (1,74), 3,378 (1,88), 3,395 (0,89), 3,437 (1,00), 3,454 (2,11), 3,461 (1,55), 3,479 (2,66), 3,496 (1,15), 3,593 (1,26), 3,609 (2,40), 3,626 (1,44), 3,634 (1,92), 3,651 (0,81), 4,753 (2,25), 4,762 (2,48), 4,768 (2,77), 4,777 (2,29), 4,851 (16,00), 7,273 (11,16), 7,278 (11,31), 7,533 (2,40), 7,538 (4,25), 7,543 (2,14).

Ví dụ 82

(5RS)-2-(3,5-Diclobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-(3,5-Diclobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit clohydric (triệt quang) (70,0 mg, độ tinh khiết 79%, 145 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (71,7 mg, 189 µmol) và trietylamin (100 µl, 730 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (25,0 mg, 174 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 26,4 mg (độ tinh khiết 94%, 40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

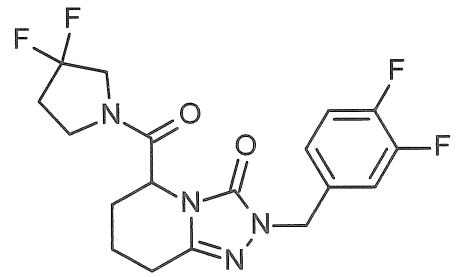
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,09), 0,008 (2,90), 1,670 (0,97), 1,734 (1,17), 1,992 (1,13), 2,004 (1,20), 2,013 (1,32), 2,048 (0,92), 2,056 (1,04), 2,063 (1,01), 2,073 (6,09), 2,084 (0,76), 2,091 (0,75), 2,100 (0,66), 2,327 (0,74), 2,366 (0,72), 2,382 (0,91), 2,412 (1,03), 2,424 (0,98), 2,453 (0,85), 2,523 (3,33), 2,565 (2,41), 2,580 (2,09), 2,590 (2,49), 2,605 (2,35), 2,622 (2,34), 2,633 (1,24), 2,665 (1,27), 2,674 (0,86), 2,709

(0,46), 3,533 (1,03), 3,541 (1,15), 3,551 (1,74), 3,562 (1,93), 3,569 (1,05), 3,581 (0,92), 3,672 (1,10), 3,705 (1,28), 3,742 (0,91), 3,764 (0,52), 3,776 (1,52), 3,790 (0,80), 3,808 (2,32), 3,827 (0,59), 3,894 (0,59), 3,912 (1,26), 3,931 (0,71), 3,939 (0,91), 3,958 (0,60), 3,989 (0,78), 4,017 (0,52), 4,032 (0,71), 4,060 (0,42), 4,149 (0,46), 4,183 (0,68), 4,206 (0,70), 4,775 (1,07), 4,784 (1,23), 4,790 (1,41), 4,799 (1,05), 4,858 (16,00), 7,271 (10,23), 7,276 (10,34), 7,536 (2,16), 7,541 (3,82), 7,546 (2,01).

Ví dụ 83

(5RS)-2-(3,4-Diflobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-(3,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit clohydric (triệt quang) (100 mg, 289 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (143 mg, 376 µmol) và trietylamin (200 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (49,8 mg, 347 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 17,0 mg (15% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

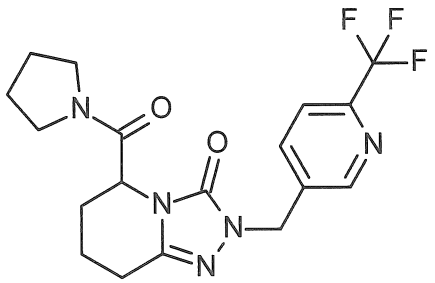
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,64), -0,008 (5,78), 0,008 (4,12), 0,147 (0,54), 1,734 (1,51), 2,012 (1,51), 2,327 (1,54), 2,566 (2,86), 2,591 (2,58), 2,608 (2,98), 2,669 (1,40), 2,709 (0,76), 3,559 (2,11), 3,670 (1,33), 3,704 (1,54), 3,741 (0,97), 3,775 (1,59), 3,809 (2,49), 3,909 (1,33), 3,991 (0,97), 4,178 (0,97), 4,770 (1,68), 4,822 (16,00),

7,083 (1,87), 7,230 (1,68), 7,259 (2,04), 7,278 (1,80), 7,375 (1,75), 7,396 (3,57), 7,402 (2,25), 7,423 (3,55), 7,445 (1,68).

Ví dụ 84

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit/axit trifloaxetic (triệt quang) (70,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (75,8 mg, 199 µmol) và trietylamin (110 µl, 770 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (15 µl, 180 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,2 mg (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

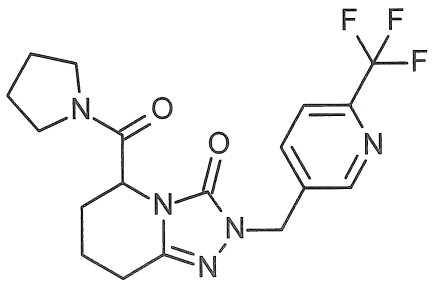
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,63), 0,008 (3,14), 0,146 (0,40), 1,673 (1,10), 1,686 (1,21), 1,696 (1,21), 1,710 (1,60), 1,724 (1,93), 1,736 (1,54), 1,748 (1,13), 1,758 (1,55), 1,774 (4,10), 1,791 (6,82), 1,808 (5,25), 1,825 (1,49), 1,893 (1,46), 1,909 (4,19), 1,926 (5,20), 1,942 (3,16), 1,959 (1,12), 2,013 (2,62), 2,036 (1,46), 2,048 (1,20), 2,055 (1,18), 2,063 (1,13), 2,072 (0,66), 2,327 (0,97), 2,366 (0,58), 2,523 (3,85), 2,564 (2,19), 2,579 (1,70), 2,593 (1,65), 2,605 (2,93), 2,617 (1,70), 2,635 (0,78), 2,646 (1,13), 2,660 (0,89), 2,665 (0,89), 2,669 (1,07), 2,709 (0,62), 3,231 (0,96), 3,247 (1,93), 3,260 (1,93), 3,277 (3,53), 3,295 (2,62), 3,328 (2,30), 3,346 (3,58), 3,363 (1,83), 3,375 (2,02),

3,393 (0,92), 3,440 (0,99), 3,457 (2,20), 3,464 (1,62), 3,474 (1,34), 3,482 (2,82), 3,499 (1,26), 3,592 (1,28), 3,609 (2,61), 3,617 (1,34), 3,626 (1,57), 3,633 (2,02), 3,650 (0,94), 4,747 (2,45), 4,756 (2,74), 4,762 (3,26), 4,771 (2,36), 5,005 (13,36), 7,907 (15,77), 7,910 (16,00), 8,641 (5,00).

Ví dụ 85

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối. [Chuẩn bị mẫu: 75 mg được hòa tan trong 1 ml etanol/axetonitril; thể tích nạp: 0,2 ml; cột: Daicel Chiralpak® AD-H 5µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 40:60, tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 27 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 27 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

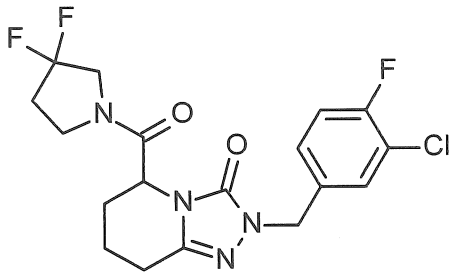
HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,61 phút, e.e. = 99,9% [cột: Daicel Chiralcel® OJ-3 3µm 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 1:1, 0,2% axit trifloaxetic, 1% nước; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm]

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,22 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,61-1,82 (m , 4H). 1,87 - 1,95 (m , 2H), 1,95 - 2,10 (m , 2H), 2,56 - 2,72 (m , 2H), 3,22 - 3,28 (m , 1H), 3,33 - 3,39 (m , 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,76 (dd, 1H), 5,00 (s, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,64 (s, 1H).

Ví dụ 86

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit clohydric (triệt quang) (100 mg, 276 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (136 mg, 359 µmol) và trietylamin (190 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (47,6 mg, 331 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 14,0 mg (12% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

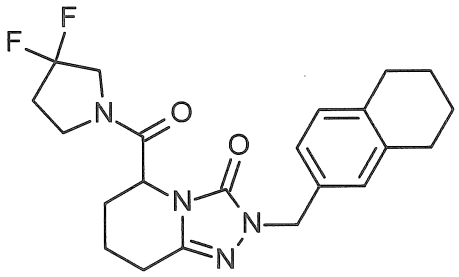
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,46), -0,008 (3,79), 0,008 (3,46), 0,146 (0,44), 1,670 (1,08), 1,680 (1,01), 1,694 (0,93), 1,728 (1,34), 1,980 (1,24), 1,995 (1,30), 2,004 (1,45), 2,028 (1,05), 2,038 (1,04), 2,046 (1,10), 2,054 (1,05), 2,063 (0,94), 2,073 (0,88), 2,082 (0,80), 2,089 (0,70), 2,323 (0,61), 2,327 (0,83), 2,332 (0,58), 2,366 (0,83), 2,381 (0,94), 2,391 (0,67), 2,411 (1,10), 2,425 (1,04), 2,452 (0,87), 2,523 (3,60), 2,566 (2,83), 2,576 (2,48), 2,591 (2,76), 2,608 (2,96), 2,619 (1,40), 2,639 (0,57), 2,650 (0,87), 2,665 (0,91), 2,669 (0,93), 2,710 (0,53), 3,531 (1,18), 3,538 (1,34), 3,549 (1,92), 3,559 (2,12), 3,567 (1,21), 3,578 (1,04), 3,668 (1,24), 3,703 (1,42), 3,742 (0,78), 3,764 (0,56), 3,775 (1,64), 3,790 (0,88), 3,808 (2,65), 3,826 (0,68), 3,891 (0,67), 3,909 (1,41), 3,928 (0,77), 3,935 (1,02), 3,954 (0,48), 3,962 (0,46), 3,991 (0,83), 4,005 (0,44), 4,019 (0,60), 4,033 (0,77), 4,061 (0,47), 4,145 (0,53), 4,176 (0,75), 4,201 (0,77), 4,755 (1,15), 4,765 (1,38), 4,771 (1,58), 4,780 (1,20), 4,824 (16,00), 4,838 (1,79), 4,844 (1,77), 4,853 (1,32), 7,220 (1,30), 7,225 (1,47), 7,232 (1,49), 7,241 (2,05), 7,246 (2,01), 7,253 (1,84), 7,258

(1,82), 7,373 (3,89), 7,396 (5,08), 7,418 (3,09), 7,429 (2,86), 7,434 (2,69), 7,447 (2,88), 7,452 (2,65).

Ví dụ 87

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylmetyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



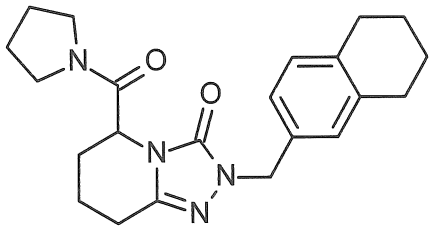
Axit (5RS)-3-Oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylmetyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic /axit trifloaxetic (triệt quang) (100 mg, 227 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (112 mg, 295 µmol) và trietylamin (160 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (39,0 mg, 272 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 44,0 mg (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,52), -0,008 (13,87), 0,008 (12,34), 0,146 (1,37), 1,708 (13,94), 1,996 (2,59), 2,327 (4,65), 2,366 (3,20), 2,523 (15,54), 2,565 (4,80), 2,584 (4,19), 2,598 (3,73), 2,669 (16,00), 2,702 (5,18), 2,718 (5,79), 2,734 (3,05), 3,530 (2,29), 3,554 (3,20), 3,668 (1,75), 3,702 (2,06), 3,736 (1,75), 3,769 (2,13), 3,805 (3,20), 3,910 (1,68), 3,988 (1,37), 4,171 (1,22), 4,685 (5,26), 4,700 (5,64), 4,729 (7,54), 4,740 (8,46), 4,821 (1,83), 6,843 (2,67), 6,860 (3,43), 6,916 (8,15), 6,933 (3,58), 6,979 (4,72), 6,988 (4,88), 7,009 (4,19), 7,028 (4,11), 7,047 (1,60), 7,069 (1,07).

Ví dụ 88

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylmetyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylmetyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic/axit trifloaxetic (triệt quang) (100 mg, 227 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (112 mg, 295 µmol) và trietylamin (160 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (19,3 mg, 272 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 39,0 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

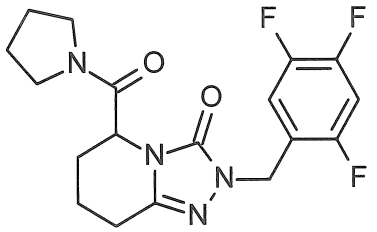
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,77), -0,008 (6,64), 0,008 (5,97), 0,146 (0,77), 1,700 (12,96), 1,708 (16,00), 1,715 (12,30), 1,754 (4,68), 1,772 (7,72), 1,789 (11,63), 1,806 (8,90), 1,822 (2,52), 1,892 (2,73), 1,908 (8,28), 1,925 (10,60), 1,942 (6,89), 1,959 (3,04), 1,983 (3,04), 1,998 (3,14), 2,014 (2,52), 2,025 (2,57), 2,041 (1,90), 2,050 (1,54), 2,061 (0,93), 2,322 (1,49), 2,327 (2,01), 2,332 (1,49), 2,366 (1,23), 2,518 (10,19), 2,523 (9,67), 2,563 (3,24), 2,578 (3,81), 2,590 (4,01), 2,604 (2,11), 2,620 (1,65), 2,632 (1,75), 2,669 (14,05), 2,686 (8,90), 2,703 (6,02), 2,718 (6,07), 2,734 (3,24), 2,865 (1,49), 3,225 (1,13), 3,243 (2,32), 3,255 (2,88), 3,272 (4,12), 3,290 (3,19), 3,339 (5,20), 3,356 (2,78), 3,368 (2,83), 3,386 (1,39), 3,435 (1,65), 3,453 (3,55), 3,460 (2,62), 3,477 (4,48), 3,494 (1,95), 3,593 (1,90), 3,609 (4,12), 3,626 (2,37), 3,634 (3,14), 3,651 (1,49), 4,639 (1,29), 4,677 (6,33), 4,695 (6,28), 4,712 (2,62), 4,722 (10,08), 4,733 (11,37), 4,744 (3,60),

4,753 (2,47), 4,772 (1,18), 6,846 (2,78), 6,862 (3,40), 6,917 (7,97), 6,932 (3,91), 6,969 (2,11), 6,978 (5,09), 6,984 (5,30), 6,998 (2,73), 7,008 (4,32), 7,027 (4,78), 7,045 (1,59).

Ví dụ 89

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-3-oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit/axit trifloaxetic (triệt quang) (100 mg, 227 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (112 mg, 295 µmol) và trietylamin (160 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (19,3 mg, 272 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 51,0 mg (59% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

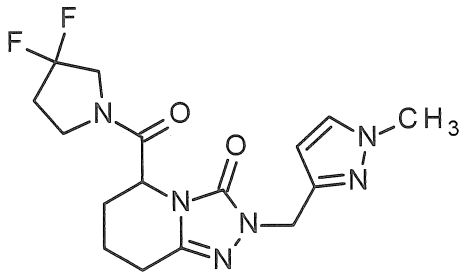
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,92), -0,008 (8,02), 0,008 (7,59), 1,716 (5,33), 1,754 (3,14), 1,773 (9,33), 1,790 (15,97), 1,807 (12,47), 1,824 (3,73), 1,892 (3,99), 1,909 (11,06), 1,925 (13,71), 1,942 (8,61), 2,001 (6,15), 2,028 (3,60), 2,327 (1,80), 2,365 (1,24), 2,571 (4,25), 2,588 (4,06), 2,599 (7,26), 2,611 (4,32), 2,641 (3,21), 2,669 (1,96), 3,226 (2,19), 3,243 (4,71), 3,256 (4,38), 3,272 (8,18), 3,290 (4,32), 3,341 (8,44), 3,358 (4,84), 3,370 (4,74), 3,388 (2,32), 3,435 (2,39), 3,453 (5,37), 3,478 (6,94), 3,495 (2,98), 3,589 (3,11), 3,606 (5,92), 3,631 (4,84), 3,647 (2,32), 4,732 (5,89), 4,747 (7,69), 4,756 (5,73), 4,785 (2,65), 4,825 (16,00), 4,840 (15,90), 4,880 (2,81), 7,259 (3,34), 7,282 (4,22),

7,302 (3,96), 7,325 (3,08), 7,538 (3,66), 7,555 (3,89), 7,565 (5,04), 7,580 (5,24), 7,589 (3,96), 7,606 (3,37).

Ví dụ 90

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



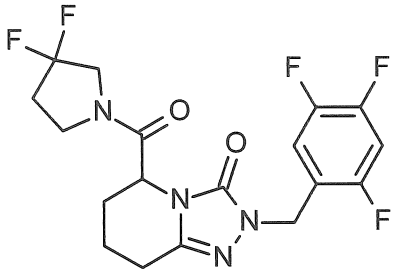
Axit (5RS)-2-[(1-Metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic/axit trifloaxetic (triệt quang) (170 mg, độ tinh khiết 96%, 417 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,3 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (206 mg, 542 µmol) và trietylamin (290 µl, 2,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (71,9 mg, 500 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 7,00 mg (4% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,35), 0,008 (1,13), 1,700 (0,76), 1,982 (0,52), 2,044 (0,44), 2,429 (0,43), 2,566 (1,33), 2,580 (1,08), 3,529 (0,54), 3,549 (0,71), 3,663 (0,43), 3,696 (0,54), 3,730 (0,41), 3,774 (16,00), 3,797 (0,64), 3,908 (0,48), 4,693 (3,32), 4,702 (3,80), 4,741 (0,50), 4,783 (0,41), 4,798 (0,51), 4,807 (0,42), 6,032 (2,54), 6,038 (2,55), 7,571 (2,52), 7,577 (2,49).

Ví dụ 91

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



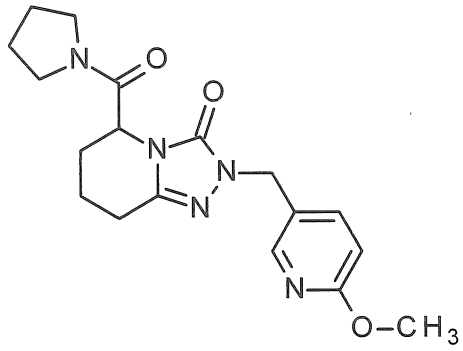
Axit (5RS)-3-oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic/axit trifloaxetic (triệt quang) (100 mg, 227 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (112 mg, 295 µmol) và trietylamin (160 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (39,0 mg, 272 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,0 mg (độ tinh khiết 94%, 25% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,95), 0,008 (5,95), 1,727 (3,05), 2,007 (3,36), 2,327 (3,00), 2,366 (1,95), 2,560 (5,45), 2,570 (6,68), 2,586 (6,00), 2,604 (6,32), 2,669 (2,68), 3,536 (3,14), 3,556 (4,45), 3,669 (2,59), 3,702 (3,18), 3,738 (2,64), 3,771 (3,36), 3,805 (4,82), 3,888 (1,50), 3,907 (3,09), 3,933 (2,23), 3,989 (1,86), 4,033 (1,91), 4,175 (1,64), 4,201 (1,68), 4,765 (3,45), 4,791 (2,09), 4,831 (15,50), 4,845 (16,00), 4,885 (2,36), 7,263 (2,77), 7,286 (3,82), 7,303 (3,73), 7,330 (3,05), 7,540 (2,95), 7,557 (3,59), 7,564 (4,77), 7,582 (4,55), 7,591 (3,41), 7,608 (3,18).

Ví dụ 92

(5RS)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (44,6 mg, 147 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (72,4 mg, 191 µmol) và trietylamin (61 µl, 440 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (12,5 mg, 176 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (72,4 mg, 191 µmol), trietylamin (61 µl, 440 µmol) và pyrolidin (12,5 mg, 176 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 12,7 mg (24% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

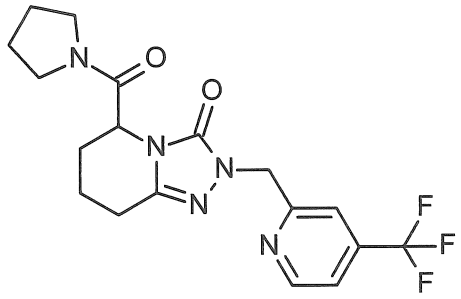
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,07), 0,008 (1,18), 1,693 (0,72), 1,705 (0,80), 1,715 (0,62), 1,771 (1,14), 1,789 (2,00), 1,806 (1,55), 1,822 (0,43), 1,891 (0,57), 1,908 (1,48), 1,924 (1,84), 1,941 (1,24), 1,960 (0,57), 1,973 (0,63), 1,985 (0,59), 2,001 (0,43), 2,016 (0,51), 2,523 (1,70), 2,571 (0,63), 2,583 (1,01), 2,595 (0,58), 2,624 (0,41), 2,669 (0,40), 2,865 (1,35), 3,239 (0,63), 3,252 (0,63), 3,269 (1,20), 3,286 (1,14), 3,340 (1,20), 3,352 (0,55), 3,357 (0,67), 3,369 (0,68), 3,449 (0,71), 3,457 (0,53), 3,466 (0,43), 3,474 (0,86), 3,589 (0,42), 3,605 (0,82), 3,614 (0,43), 3,622 (0,47), 3,630 (0,64), 3,826 (16,00), 4,712 (0,78), 4,721 (0,89), 4,727 (1,04), 4,736 (0,82), 4,760 (5,47), 6,783 (1,59),

6,804 (1,70), 7,552 (1,12), 7,558 (1,13), 7,573 (1,08), 7,580 (1,07), 8,050 (1,33), 8,055 (1,26).

Ví dụ 93

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (55,0 mg, 161 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (79,4 mg, 209 µmol) và trietylamin (67 µl, 480 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (13,7 mg, 193 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 51,0 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,19), 0,008 (1,87), 1,681 (1,14), 1,693 (1,55), 1,707 (2,19), 1,718 (3,14), 1,731 (3,80), 1,741 (3,09), 1,755 (2,58), 1,773 (5,88), 1,790 (9,64), 1,807 (7,28), 1,824 (2,17), 1,894 (2,32), 1,910 (6,68), 1,927 (8,29), 1,944 (4,94), 1,962 (1,50), 1,974 (1,07), 1,986 (1,05), 2,000 (1,63), 2,010 (3,01), 2,022 (3,35), 2,034 (2,19), 2,050 (2,32), 2,060 (1,68), 2,067 (1,61), 2,075 (1,61), 2,085 (0,90), 2,096 (0,54), 2,102 (0,54), 2,111 (0,45), 2,328 (0,54), 2,366 (0,41), 2,524 (2,38), 2,559 (3,20), 2,569 (2,81), 2,583 (2,36), 2,597 (2,30), 2,609 (4,19), 2,621 (2,38), 2,639 (1,03), 2,650

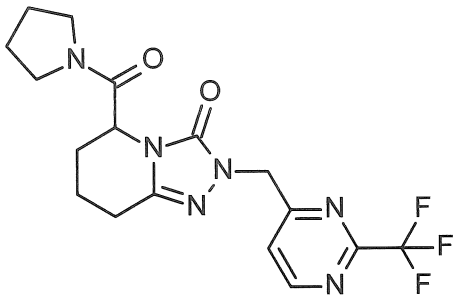
(1,59), 2,664 (1,03), 2,670 (0,75), 2,710 (0,49), 2,731 (0,75), 2,865 (1,20), 2,890 (0,97), 3,232 (1,33), 3,249 (2,77), 3,261 (2,75), 3,278 (5,03), 3,296 (3,41), 3,341 (5,30), 3,353 (1,98), 3,358 (2,73), 3,370 (2,83), 3,388 (1,29), 3,445 (1,44), 3,462 (3,18), 3,470 (2,32), 3,479 (1,89), 3,487 (4,06), 3,504 (1,80), 3,597 (1,87), 3,614 (3,82), 3,622 (1,93), 3,630 (2,17), 3,638 (2,94), 3,655 (1,33), 4,764 (3,44), 4,773 (3,82), 4,779 (4,51), 4,788 (3,39), 4,992 (0,86), 5,034 (15,89), 5,037 (16,00), 5,079 (0,88), 7,555 (8,10), 7,701 (4,21), 7,713 (4,40), 8,813 (5,84), 8,826 (5,80).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 94

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (45,0 mg, 131 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (64,8 mg, 170 µmol) và trietylamin (55 µl, 390 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (11,2 mg, 157 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 31,4 mg (độ tinh khiết 100%, 60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,65 phút; MS (ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

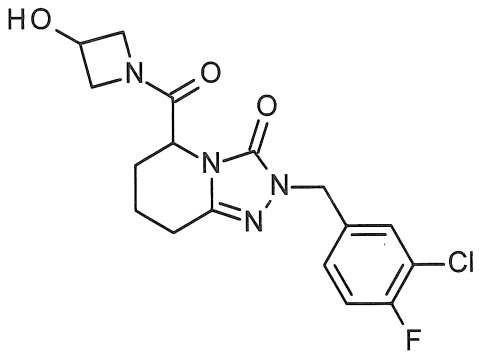
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,47), 0,008 (2,16), 1,699 (1,16), 1,712 (1,27), 1,722 (1,22), 1,757 (2,55), 1,776 (4,88), 1,793 (7,57), 1,810 (5,49), 1,827 (1,56), 1,894 (1,25), 1,911 (3,41), 1,927 (4,31), 1,943 (2,78), 1,960 (0,86), 2,005 (0,61), 2,017 (0,64), 2,030 (1,24), 2,043 (2,93), 2,053 (3,15), 2,068 (1,74), 2,079 (1,22), 2,086 (1,16), 2,094 (1,11), 2,327 (0,73), 2,367 (0,49), 2,523 (2,15), 2,571 (2,36), 2,586 (2,09), 2,597 (2,01), 2,611 (1,69), 2,625 (1,66), 2,636 (2,90), 2,649 (1,72), 2,666 (1,24), 2,679 (1,36), 2,690 (0,68), 2,710 (0,54), 3,242 (1,01), 3,259 (1,98), 3,272 (2,00), 3,288 (3,53), 3,335 (1,77), 3,353 (3,53), 3,364 (1,28), 3,370 (1,84), 3,382 (1,99), 3,400 (0,93), 3,453 (1,01), 3,471 (2,24), 3,478 (1,66), 3,488 (1,33), 3,496 (2,90), 3,513 (1,27), 3,599 (1,36), 3,615 (2,51), 3,624 (1,36), 3,633 (1,62), 3,641 (1,96), 3,657 (0,95), 4,785 (2,52), 4,794 (2,77), 4,799 (3,42), 4,808 (2,43), 5,035 (0,44), 5,080 (16,00), 5,125 (0,42), 7,480 (5,36), 7,493 (5,54), 9,047 (6,50), 9,060 (6,45).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 95

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit clohydric (triệt quang) (193 mg, 532 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (263 mg, 692 µmol) và trietylamin (300 µl, 2,1

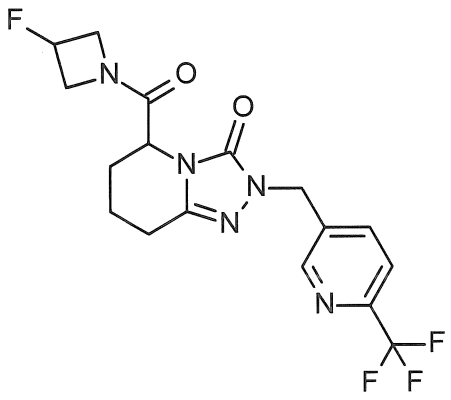
mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (70,0 mg, 639 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 63,4 mg (31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,17 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,65), 0,008 (1,43), 1,677 (2,01), 1,695 (2,51), 1,709 (2,94), 1,718 (3,05), 1,902 (1,44), 1,927 (2,11), 1,938 (3,11), 1,994 (2,08), 2,004 (2,25), 2,016 (2,08), 2,073 (3,94), 2,327 (0,59), 2,366 (0,45), 2,572 (2,33), 2,580 (3,06), 2,592 (5,37), 2,605 (2,83), 2,622 (1,29), 2,634 (1,98), 2,646 (0,91), 2,669 (0,64), 2,690 (0,67), 2,710 (0,49), 3,596 (1,70), 3,603 (1,93), 3,621 (2,05), 3,629 (2,25), 3,638 (1,86), 3,649 (1,84), 3,664 (1,78), 3,674 (1,75), 3,921 (2,08), 3,932 (2,28), 3,952 (0,58), 4,021 (3,54), 4,045 (3,84), 4,055 (2,17), 4,062 (1,96), 4,105 (1,41), 4,120 (1,77), 4,131 (1,50), 4,146 (1,38), 4,339 (1,43), 4,357 (2,42), 4,378 (1,68), 4,473 (1,22), 4,485 (2,84), 4,502 (5,81), 4,520 (8,36), 4,531 (6,20), 4,546 (2,47), 4,818 (15,96), 4,823 (16,00), 5,789 (3,64), 5,802 (7,82), 5,817 (4,83), 7,223 (2,47), 7,229 (2,57), 7,244 (3,60), 7,250 (3,33), 7,256 (3,17), 7,367 (3,18), 7,371 (3,21), 7,390 (5,20), 7,411 (2,59), 7,416 (2,59), 7,434 (4,30), 7,452 (4,27).

Ví dụ 96

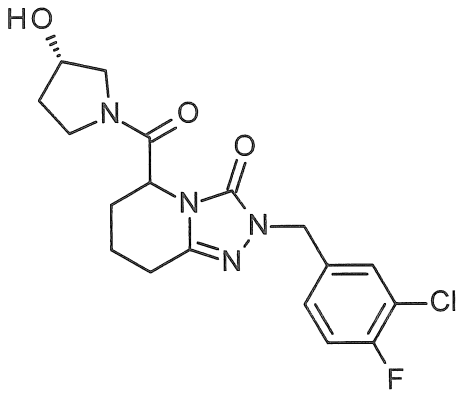
(5RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (60,0 mg, 175 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (86,6 mg, 228 µmol) và trietylamin (73 µl, 530 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (23,5 mg, 210 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 30,0 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,47), -0,008 (4,45), 0,008 (3,73), 0,146 (0,42), 1,666 (1,19), 1,675 (1,54), 1,690 (1,68), 1,700 (2,17), 1,715 (2,43), 1,968 (1,63), 2,030 (1,47), 2,073 (1,68), 2,366 (0,79), 2,518 (5,13), 2,523 (4,20), 2,560 (2,38), 2,586 (3,13), 2,599 (4,31), 2,613 (2,17), 2,628 (0,84), 2,641 (1,42), 2,655 (0,68), 2,710 (0,84), 3,901 (0,56), 3,930 (1,12), 3,963 (1,21), 3,991 (1,12), 4,026 (0,68), 4,160 (0,49), 4,175 (0,54), 4,228 (1,05), 4,244 (0,98), 4,256 (0,93), 4,277 (1,24), 4,297 (1,10), 4,327 (0,82), 4,366 (0,91), 4,399 (0,72), 4,438 (0,51), 4,460 (0,70), 4,509 (0,54), 4,524 (0,68), 4,557 (2,92), 4,568 (4,36), 4,581 (2,92), 4,638 (0,47), 4,650 (0,56), 4,687 (0,54), 4,704 (0,56), 5,011 (11,69), 5,353 (0,77), 5,408 (0,72), 5,496 (0,75), 5,551 (0,72), 7,912 (16,00), 8,649 (6,27).

Ví dụ 97

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (55,0 mg, 169 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (83,5 mg, 220 µmol) và trietylamin (71 µl, 510 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (25,0 mg, 203 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 66,0 mg (97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,74), 0,008 (2,46), 1,668 (1,27), 1,681 (1,28), 1,731 (2,93), 1,741 (2,61), 1,754 (2,32), 1,763 (2,04), 1,827 (0,60), 1,839 (0,73), 1,849 (1,61), 1,860 (1,98), 1,872 (1,68), 1,882 (2,15), 1,892 (1,71), 1,904 (1,25), 1,972 (2,44), 1,983 (2,94), 1,994 (2,98), 2,005 (2,63), 2,015 (2,47), 2,023 (2,13), 2,029 (2,09), 2,038 (1,82), 2,050 (1,44), 2,058 (1,57), 2,066 (1,43), 2,073 (5,11), 2,086 (0,54), 2,327 (0,61), 2,366 (0,49), 2,523 (3,02), 2,571 (1,77), 2,580 (1,19), 2,593 (2,23), 2,604 (3,72), 2,616 (2,00), 2,634 (1,06), 2,646 (1,52), 2,660 (0,87), 2,669 (0,81), 2,710 (0,61), 2,731 (3,89), 2,877 (0,63), 2,890 (5,16), 3,199 (1,00), 3,231 (1,38), 3,298 (3,79), 3,339 (2,01), 3,375 (2,71), 3,397 (1,82), 3,415 (0,81), 3,432 (0,70), 3,442 (0,77), 3,454 (1,37), 3,461 (1,36), 3,470 (0,68), 3,483 (1,53), 3,520 (0,41), 3,545 (1,20), 3,562 (1,93), 3,569 (2,22), 3,585 (1,42), 3,640 (1,08), 3,651 (1,61), 3,667 (1,13), 3,678 (1,28), 3,734 (0,54), 3,754

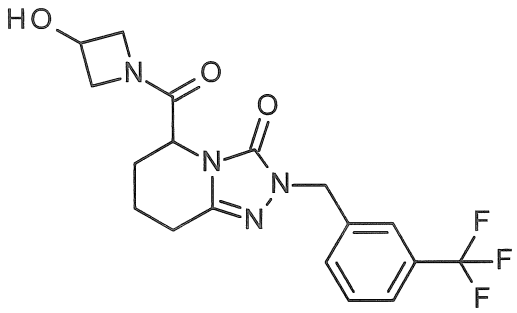
(0,82), 3,774 (0,43), 4,268 (1,82), 4,362 (1,80), 4,687 (0,98), 4,695 (1,13), 4,702 (1,23), 4,710 (0,99), 4,738 (2,01), 4,745 (1,57), 4,794 (1,01), 4,817 (16,00), 4,955 (4,61), 4,964 (4,28), 5,073 (3,17), 5,075 (3,09), 5,082 (3,27), 7,222 (2,22), 7,227 (2,23), 7,238 (2,55), 7,243 (3,00), 7,249 (2,85), 7,255 (2,74), 7,362 (0,47), 7,371 (4,52), 7,394 (6,84), 7,406 (0,56), 7,416 (3,64), 7,430 (3,15), 7,448 (3,23), 7,953 (0,53).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 98

(5RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (55,0 mg, 161 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (79,7 mg, 209 µmol) và trietylamin (67 µl, 480 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (21,2 mg, 193 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 7,90 mg (12% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

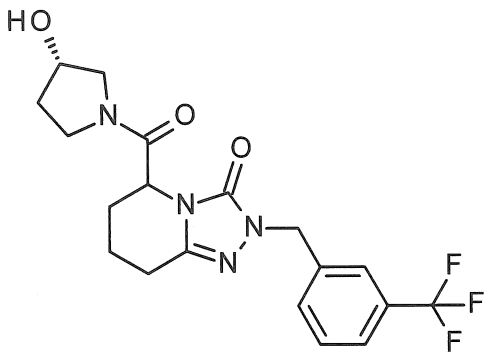
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,666 (2,27), 1,676 (2,26), 1,719 (3,03), 1,920 (1,91), 1,946 (3,45), 2,013 (2,68), 2,020 (2,73), 2,072 (11,94), 2,588 (2,90), 2,597 (5,00), 2,606 (2,91), 2,621 (1,59), 2,631 (2,38), 2,690 (0,66), 3,608 (2,01), 3,623 (2,15), 3,629 (2,19), 3,644 (1,80), 3,652 (1,89), 3,663 (1,89), 3,672 (1,75), 3,928 (2,17), 3,938 (2,46), 3,953 (0,71), 4,029 (3,39), 4,040 (3,81), 4,047 (4,10), 4,059 (2,67), 4,109 (1,41), 4,122 (1,81), 4,130 (1,69), 4,141 (1,49), 4,343 (1,52), 4,358 (2,55), 4,374 (1,66), 4,404 (0,44), 4,495 (3,28), 4,510 (4,92), 4,521 (7,10), 4,533 (5,97), 4,541 (4,89), 4,925 (15,15), 4,931 (16,00), 5,817 (8,02), 7,510 (3,60), 7,524 (5,29), 7,574 (2,93), 7,589 (5,35), 7,604 (3,34), 7,623 (9,33), 7,649 (6,87), 7,664 (4,72).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 99

(5RS)-5-{[(3S)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (55,0 mg, 161 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (79,7 mg, 209 µmol) và trietylamin (67 µl, 480 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (23,9 mg, 193 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế

(Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 10,9 mg (16% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,26 phút; MS (ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

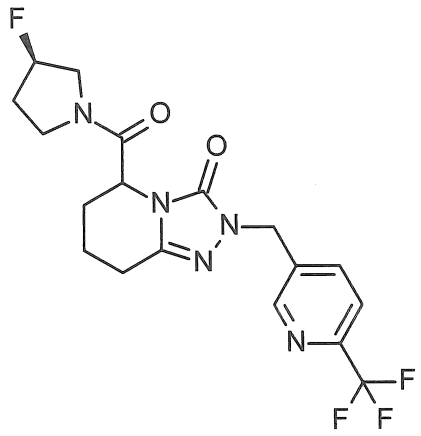
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (2,44), 0,006 (1,71), 1,677 (1,35), 1,733 (2,92), 1,753 (2,40), 1,835 (0,67), 1,845 (0,79), 1,853 (1,67), 1,862 (2,30), 1,871 (1,79), 1,879 (2,36), 1,888 (1,98), 1,958 (1,81), 1,967 (2,10), 1,976 (2,36), 1,985 (2,86), 1,994 (2,94), 2,003 (2,57), 2,010 (2,04), 2,024 (2,04), 2,031 (2,30), 2,044 (1,74), 2,053 (1,72), 2,060 (1,78), 2,066 (1,45), 2,072 (2,04), 2,087 (0,58), 2,362 (0,62), 2,519 (2,96), 2,563 (1,74), 2,574 (0,72), 2,608 (3,40), 2,640 (1,92), 2,689 (0,42), 2,877 (0,45), 3,205 (1,08), 3,230 (1,45), 3,353 (1,74), 3,369 (2,56), 3,375 (2,51), 3,393 (2,14), 3,400 (1,78), 3,412 (0,69), 3,436 (0,87), 3,444 (0,78), 3,454 (1,01), 3,461 (1,82), 3,484 (1,52), 3,530 (0,41), 3,550 (1,21), 3,563 (2,45), 3,571 (2,19), 3,583 (1,63), 3,647 (1,29), 3,655 (1,90), 3,668 (1,25), 3,677 (1,47), 3,741 (0,57), 3,755 (0,87), 3,772 (0,49), 4,266 (2,09), 4,366 (2,09), 4,392 (0,46), 4,403 (0,66), 4,699 (1,20), 4,705 (1,32), 4,711 (1,42), 4,717 (1,14), 4,742 (1,79), 4,748 (2,20), 4,754 (1,94), 4,806 (0,98), 4,813 (1,09), 4,818 (1,14), 4,825 (0,90), 4,896 (0,42), 4,923 (16,00), 4,968 (1,22), 5,089 (1,29), 7,218 (0,52), 7,507 (2,86), 7,523 (4,44), 7,540 (0,69), 7,574 (3,29), 7,590 (6,42), 7,605 (3,61), 7,621 (6,90), 7,647 (6,52), 7,663 (4,44).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 100

(5RS)-5-{[(3R)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

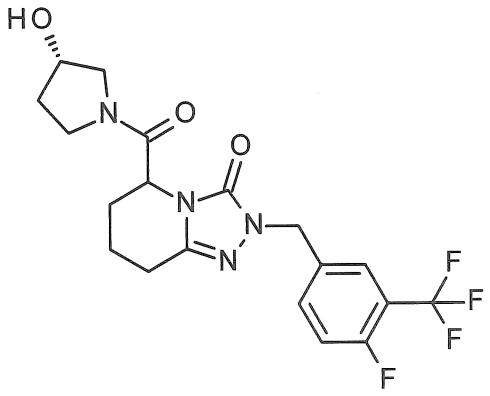


Axit (5RS)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (60,0 mg, 175 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (86,6 mg, 228 µmol) và trietylamin (73 µl, 530 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R)-3-flopyrolidin hydroclorua (26,4 mg, 210 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 29,0 mg (40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,21 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,59), -0,008 (5,76), 0,008 (4,91), 0,146 (0,59), 1,658 (0,69), 1,736 (1,64), 2,005 (1,91), 2,016 (1,59), 2,067 (1,00), 2,103 (1,54), 2,140 (1,08), 2,270 (0,80), 2,327 (0,74), 2,366 (0,49), 2,518 (3,66), 2,523 (2,83), 2,571 (1,61), 2,599 (1,44), 2,611 (2,42), 2,623 (1,49), 2,653 (0,91), 2,669 (1,07), 2,710 (0,54), 3,369 (0,81), 3,387 (0,58), 3,398 (0,81), 3,524 (1,13), 3,548 (0,97), 3,573 (0,86), 3,600 (1,61), 3,636 (1,07), 3,659 (1,08), 3,681 (1,00), 3,702 (0,56), 3,726 (0,56), 3,747 (1,08), 3,775 (0,80), 3,788 (0,80), 3,856 (1,07), 3,941 (0,74), 4,009 (0,41), 4,694 (0,52), 4,703 (0,64), 4,710 (0,68), 4,719 (0,54), 4,752 (0,69), 4,760 (0,78), 4,767 (0,88), 4,776 (0,66), 4,827 (0,61), 4,839 (1,02), 4,850 (0,58), 4,861 (0,59), 4,876 (0,80), 4,885 (0,61), 5,008

(10,07), 5,261 (0,76), 5,349 (0,49), 5,392 (0,78), 5,482 (0,47), 5,512 (0,41), 7,907 (9,08), 7,911 (16,00), 8,642 (5,57).

Ví dụ 101

(5RS)-2-[4-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-5-{[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS)-2-[4-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (90,0 mg, 250 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (124 mg, 326 µmol) và trietylamin (100 µl, 750 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (37,1 mg, 301 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 34,0 mg (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

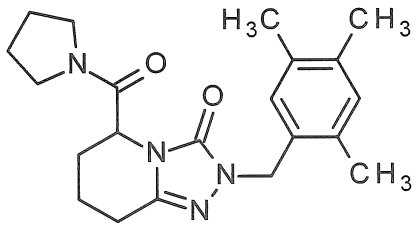
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,30 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,32), -0,008 (12,62), 0,008 (10,09), 0,146 (1,26), 1,676 (1,38), 1,730 (2,98), 1,741 (2,71), 1,826 (0,65), 1,849 (1,75), 1,859 (2,09), 1,871 (1,82), 1,881 (2,34), 1,961 (2,00), 1,971 (2,58), 1,984 (3,11), 1,995 (3,23), 2,005 (3,02), 2,017 (2,65), 2,037 (1,94), 2,056 (1,60), 2,065 (1,42), 2,328 (1,54), 2,366 (0,98), 2,524 (6,71), 2,569 (2,18), 2,603 (3,88), 2,644 (1,60), 2,670 (1,85), 2,710 (0,98),

3,197 (1,05), 3,228 (1,51), 3,338 (2,77), 3,371 (3,54), 3,390 (2,34), 3,426 (0,80), 3,457 (1,72), 3,478 (1,45), 3,545 (1,29), 3,568 (2,28), 3,583 (1,54), 3,639 (1,14), 3,650 (1,72), 3,677 (1,32), 3,706 (1,51), 3,734 (0,62), 3,753 (0,89), 4,266 (2,03), 4,361 (1,97), 4,690 (1,05), 4,698 (1,20), 4,705 (1,29), 4,713 (1,08), 4,742 (2,06), 4,798 (0,92), 4,813 (1,29), 4,821 (0,98), 4,903 (16,00), 4,965 (1,29), 5,074 (1,72), 7,478 (2,49), 7,500 (4,77), 7,526 (4,46), 7,562 (2,74), 7,575 (3,29), 7,671 (3,72), 7,690 (3,82).

Ví dụ 102

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-(2,4,5-trimetylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-(2,4,5-trimetylbenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (93,0 mg, 295 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (146 mg, 383 µmol) và trietylamin (120 µl, 880 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (30 µl, 350 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 55,0 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 369 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,95), 0,008 (0,80), 1,661 (0,42), 1,673 (0,74), 1,687 (1,21), 1,697 (1,43), 1,710 (1,15), 1,754 (0,47), 1,772 (1,91), 1,790 (3,37), 1,807 (2,63), 1,823 (0,77), 1,892 (0,79), 1,909 (2,45), 1,926 (3,23), 1,942 (2,13), 1,961 (0,95), 1,974 (1,22), 1,985 (1,53), 1,996 (1,03), 2,010 (0,92), 2,020 (0,64), 2,026 (0,58), 2,036 (0,58), 2,046 (0,40), 2,140 (15,41), 2,144 (16,00), 2,205 (14,00), 2,457 (0,40), 2,473

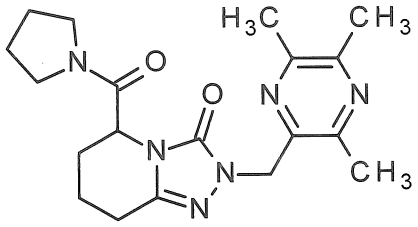
(0,58), 2,523 (1,61), 2,560 (0,86), 2,571 (1,56), 2,583 (0,85), 2,613 (0,63), 3,224 (0,46), 3,240 (0,99), 3,253 (0,98), 3,270 (1,74), 3,287 (0,91), 3,321 (1,38), 3,340 (1,90), 3,352 (0,69), 3,357 (0,94), 3,369 (1,05), 3,387 (0,48), 3,433 (0,53), 3,450 (1,15), 3,458 (0,84), 3,468 (0,69), 3,475 (1,45), 3,492 (0,64), 3,591 (0,67), 3,608 (1,40), 3,616 (0,70), 3,625 (0,78), 3,633 (1,09), 3,649 (0,49), 4,684 (8,43), 4,716 (1,31), 4,725 (1,52), 4,731 (1,73), 4,740 (1,26), 6,890 (4,26), 6,914 (3,98).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-(2,4,5-trimetylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 103

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-3-Oxo-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (90,0 mg, độ tinh khiết 90%, 255 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (1,9 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (126 mg, 332 µmol) và trietylamin (110 µl, 770 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (26 µl, 310 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (97 mg, 255 µmol) và trietylamin (36 µl, 255 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các

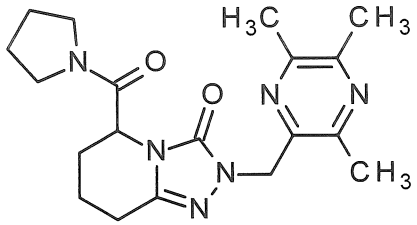
phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 57,0 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,93 phút; MS (ESIpos): m /z = 371 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,649 (0,46), 1,662 (0,81), 1,675 (1,31), 1,685 (1,56), 1,699 (1,24), 1,756 (0,44), 1,773 (1,80), 1,790 (3,21), 1,807 (2,55), 1,824 (0,78), 1,893 (0,77), 1,909 (2,39), 1,926 (3,22), 1,943 (2,22), 1,959 (1,07), 1,969 (1,22), 1,981 (1,37), 1,993 (0,94), 2,007 (0,89), 2,018 (0,64), 2,032 (0,58), 2,384 (14,92), 2,409 (15,08), 2,417 (16,00), 2,450 (0,52), 2,458 (0,45), 2,476 (1,25), 2,574 (0,48), 2,586 (0,61), 3,222 (0,45), 3,239 (0,92), 3,252 (0,96), 3,269 (1,63), 3,286 (0,80), 3,336 (1,71), 3,354 (0,89), 3,366 (0,96), 3,383 (0,44), 3,434 (0,50), 3,451 (1,10), 3,458 (0,82), 3,476 (1,38), 3,493 (0,63), 3,594 (0,64), 3,611 (1,35), 3,619 (0,70), 3,628 (0,78), 3,636 (1,06), 3,652 (0,47), 4,717 (1,21), 4,726 (1,43), 4,732 (1,62), 4,740 (1,19), 4,868 (9,21).

Ví dụ 104

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-[(3,5,6-trimetylpyrazin-2-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 46 mg được hòa tan trong 4 ml etanol; thể tích nạp: 0,35 ml; cột: Daicel Chiralpak® AD-H 5µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol: isocratic 60% etanol, tốc độ dòng: 25 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 19 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 19 mg (độ tinh khiết 92%) chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,11 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralcel® AD-3 3µm 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 1:1; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

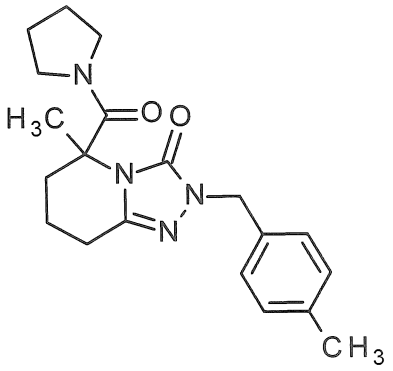
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 371 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,63-1,68 (m , 2H), 1,79 (quin, 2H), 1,86 - 2,07 (m , 4H), 2,38 (s, 3H), 2,41 (d, 6H), 2,44 - 2,61 (m , 2H, một phần được che bởi tín

hiệu dung môi), 3,14 - 3,29 (m , 1H), 3,33 - 3,39 (m , 1H), 3,41 - 3,52 (m , 1H), 3,57 - 3,67 (m , 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,87 (s, 2H).

Ví dụ 105

5(RS)-5-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



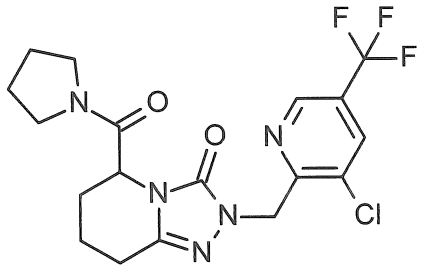
Axit (5RS)-5-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (30,0 mg, 99,6 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (49,2 mg, 129 µmol) và trietylamin (42 µl, 300 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (10 µl, 120 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 19,4 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,46), 0,008 (0,45), 1,155 (0,41), 1,173 (0,84), 1,192 (0,44), 1,202 (0,85), 1,218 (0,84), 1,563 (11,36), 1,715 (1,01), 1,754 (0,66), 1,767 (0,63), 1,781 (0,47), 1,817 (1,45), 1,845 (1,15), 1,958 (0,59), 1,986 (0,75), 2,269 (11,71), 2,599 (0,63), 2,611 (0,73), 2,624 (1,11), 2,635 (1,32), 3,237 (0,41), 4,664 (1,34), 4,702 (2,54), 4,780 (2,48), 4,818 (1,34), 7,127 (16,00).

Ví dụ 106

(5RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Metyl (5RS)-2-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (80,0 mg, 205 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,8 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (101 mg, 266 µmol) và trietylamin (86 µl, 610 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (21 µl, 250 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 4,20 mg (5% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,37 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,19), -0,008 (10,74), 0,008 (9,06), 0,146 (1,10), 1,480 (0,71), 1,701 (6,28), 1,714 (8,22), 1,732 (5,79), 1,744 (2,92), 1,753 (2,52), 1,771 (8,44), 1,788 (14,81), 1,805 (11,31), 1,822 (3,31), 1,891 (3,54), 1,908 (10,25), 1,924 (12,95), 1,941 (8,27), 1,958 (3,80), 1,973 (2,70), 1,984 (4,77), 1,995 (4,33), 2,006 (3,23), 2,021 (3,54), 2,042 (3,23), 2,057 (2,92), 2,078 (1,41), 2,327 (2,43), 2,366 (1,81), 2,523 (8,75), 2,566 (4,15), 2,579 (7,65), 2,591 (3,93), 2,609 (1,81), 2,620 (2,70), 2,634 (1,24), 2,670 (2,70), 2,710 (1,77), 3,229 (2,12), 3,246 (4,33), 3,259 (4,51), 3,276 (8,18), 3,337 (8,75), 3,355 (4,33), 3,367 (4,60), 3,384 (2,08), 3,442 (2,34), 3,460 (4,99), 3,467 (3,62), 3,484 (6,32), 3,501 (2,74), 3,595 (2,87), 3,612 (5,88), 3,620 (3,05), 3,629 (3,49), 3,637 (4,69), 3,654 (2,12), 4,735 (5,44), 4,745 (6,32), 4,750 (7,25), 4,760 (5,35),

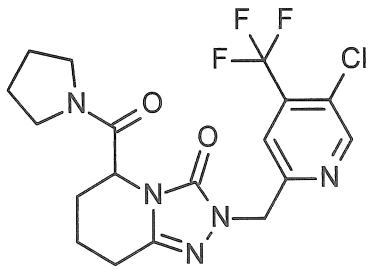
5,063 (4,82), 5,104 (16,00), 5,134 (15,43), 5,175 (4,64), 8,486 (10,96), 8,489 (11,27), 8,905 (11,09).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 107

(5RS)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh 1) (100 mg, 265 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,8 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (131 mg, 345 µmol) và trietylamin (110 µl, 800 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (27 µl, 320 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 65,0 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,79 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,42), 0,008 (2,12), 1,711 (2,02), 1,724 (2,54), 1,735 (2,04), 1,755 (1,54), 1,772 (4,25), 1,789 (6,89), 1,806 (5,25), 1,823 (1,54), 1,891 (1,57), 1,908 (4,70), 1,925 (5,85), 1,942 (3,54), 1,959 (1,16), 2,005 (2,17), 2,016 (2,70), 2,026 (1,79), 2,043 (1,62), 2,052 (1,21), 2,067 (1,15), 2,328 (0,72), 2,366 (0,47),

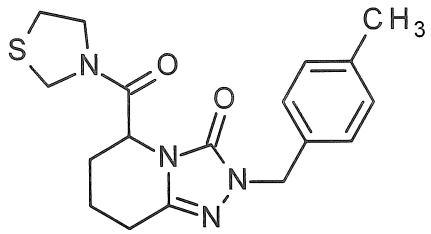
2,560 (2,01), 2,575 (1,77), 2,590 (1,68), 2,602 (2,96), 2,614 (1,68), 2,632 (0,81), 2,643 (1,18), 2,670 (0,81), 2,690 (1,16), 2,710 (0,47), 2,731 (0,66), 2,890 (0,73), 3,229 (0,83), 3,246 (1,96), 3,258 (1,95), 3,275 (3,58), 3,293 (1,92), 3,335 (3,62), 3,353 (1,88), 3,365 (1,97), 3,383 (0,88), 3,441 (1,04), 3,458 (2,32), 3,465 (1,61), 3,482 (2,93), 3,500 (1,30), 3,593 (1,31), 3,609 (2,74), 3,626 (1,57), 3,634 (2,05), 3,650 (0,96), 4,755 (2,49), 4,764 (2,73), 4,770 (3,18), 4,779 (2,43), 4,992 (0,41), 5,034 (16,00), 5,076 (0,45), 7,719 (10,56), 8,902 (9,80).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 108

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(1,3-thiazolidin-3-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (3,1 ml) và diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 680 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 1,3-thiazolidine hydroclorua (39,3 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 44,7 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

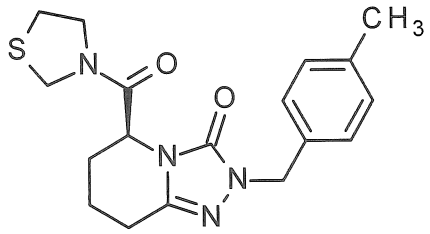
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 359 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,44), 1,647 (0,49), 1,721 (0,75), 1,731 (0,71), 1,952 (0,40), 1,978 (0,57), 1,987 (0,92), 2,039 (0,54), 2,049 (0,59), 2,059 (0,57),

2,272 (16,00), 2,567 (0,97), 2,576 (0,85), 2,588 (1,42), 2,600 (0,79), 2,630 (0,50), 2,999 (0,74), 3,015 (1,56), 3,031 (0,89), 3,128 (1,06), 3,144 (2,19), 3,159 (1,12), 3,624 (0,43), 3,639 (0,56), 3,688 (0,57), 3,768 (0,50), 3,779 (0,46), 3,794 (0,63), 3,941 (0,62), 3,955 (0,43), 3,968 (0,47), 4,367 (0,97), 4,392 (1,26), 4,551 (1,28), 4,577 (1,04), 4,609 (0,73), 4,632 (0,88), 4,749 (6,74), 4,801 (0,89), 4,824 (0,72), 4,845 (0,56), 4,854 (0,68), 4,860 (0,73), 4,868 (0,55), 4,928 (0,45), 4,942 (0,57), 7,101 (0,90), 7,108 (0,56), 7,123 (12,99), 7,125 (12,62), 7,147 (0,89).

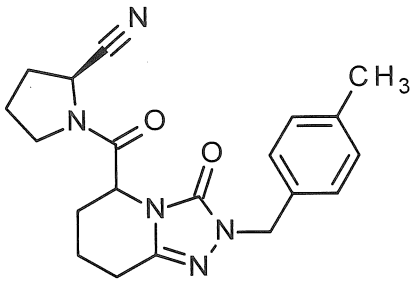
Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự minh họa cấu trúc tinh thể ví dụ 108.

(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(1,3-thiazolidin-3-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Ví dụ 109

(2S)-1-{[(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl]carbonyl}pyrolidine-2-carbonitril (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (3,1 ml) và diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 680 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (2S)-pyrolidine-2-carbonitril hydroclorua (41,5 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm,

125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 35,4 mg (36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,02 phút; MS (ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

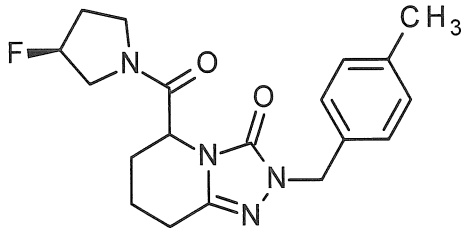
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,03), 0,008 (0,89), 1,654 (0,52), 1,769 (0,69), 2,027 (1,21), 2,042 (1,71), 2,062 (2,62), 2,078 (2,62), 2,094 (1,23), 2,104 (1,05), 2,115 (0,95), 2,136 (0,93), 2,149 (1,11), 2,159 (0,93), 2,175 (0,45), 2,185 (0,59), 2,204 (1,26), 2,224 (1,18), 2,236 (0,75), 2,244 (0,47), 2,256 (0,74), 2,273 (16,00), 2,327 (0,30), 2,366 (0,18), 2,558 (0,99), 2,569 (0,98), 2,583 (0,79), 2,603 (0,74), 2,616 (1,37), 2,627 (0,79), 2,646 (0,35), 2,658 (0,59), 2,669 (0,49), 2,709 (0,17), 3,672 (2,09), 3,688 (4,23), 3,705 (2,02), 4,749 (8,60), 4,793 (2,28), 4,803 (3,16), 4,813 (2,75), 4,824 (1,44), 7,099 (1,37), 7,120 (9,43), 7,127 (9,47), 7,148 (1,26).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(2S)-1-{[(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl]carbonyl}pyrolidine-2-carbonitril

Ví dụ 110

(5RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (3,1 ml) và diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 680 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (39,3 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm,

125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 56,2 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 359 [M +H]$^+$

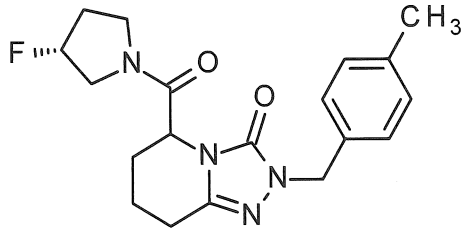
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,69), 0,008 (0,65), 1,692 (0,66), 1,706 (1,32), 1,719 (1,54), 1,737 (0,99), 1,750 (0,44), 1,993 (0,51), 2,004 (0,68), 2,017 (0,58), 2,059 (0,73), 2,073 (0,83), 2,085 (0,81), 2,108 (0,79), 2,122 (0,48), 2,133 (0,55), 2,237 (0,43), 2,272 (16,00), 2,522 (1,18), 2,562 (0,69), 2,585 (1,09), 2,590 (1,13), 2,632 (0,42), 3,287 (0,45), 3,633 (1,34), 3,652 (0,99), 3,662 (0,87), 3,679 (0,60), 3,695 (0,51), 3,720 (0,55), 3,740 (0,92), 3,768 (0,67), 3,776 (0,60), 3,784 (0,65), 3,854 (1,17), 4,665 (0,61), 4,674 (0,73), 4,681 (0,78), 4,690 (0,65), 4,698 (0,71), 4,722 (0,84), 4,737 (5,72), 4,746 (3,53), 4,788 (0,47), 5,258 (0,57), 5,381 (0,72), 5,388 (0,75), 5,510 (0,42), 7,102 (0,76), 7,119 (6,24), 7,124 (13,58), 7,146 (0,84).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 111

(5RS)-5-{[(3R)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (3,1 ml) và diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 680 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R)-3-flopyrolidin hydroclorua (39,3 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm,

125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 59,0 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 359 [M +H]$^+$

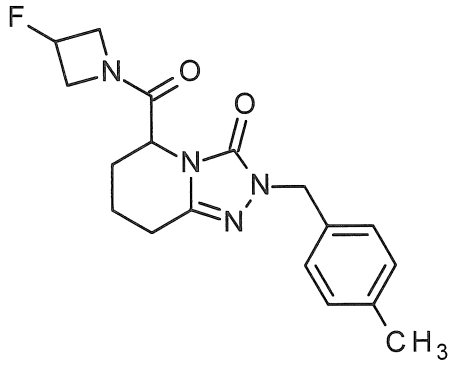
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (1,25), 1,715 (0,81), 1,979 (1,46), 2,021 (0,58), 2,103 (0,66), 2,135 (0,56), 2,272 (16,00), 2,573 (1,00), 2,585 (1,71), 2,598 (0,96), 2,627 (0,61), 3,359 (0,62), 3,378 (0,56), 3,388 (0,41), 3,503 (0,60), 3,522 (1,39), 3,548 (1,10), 3,569 (0,77), 3,593 (1,76), 3,920 (0,42), 3,942 (1,16), 3,965 (0,46), 4,004 (0,46), 4,746 (7,68), 4,787 (0,75), 4,801 (1,00), 4,811 (0,63), 4,825 (0,70), 4,841 (0,86), 4,850 (0,67), 5,270 (0,57), 5,347 (0,55), 5,398 (0,56), 5,478 (0,52), 7,103 (0,74), 7,125 (14,98), 7,145 (0,79).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3R)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 112

(5RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (100 mg, độ tinh khiết 94%, 326 µmol) đầu tiên được nạp cùng với 3-floazetidine hydroclorua (43,6 mg, 391 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (161 mg, 423 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải:

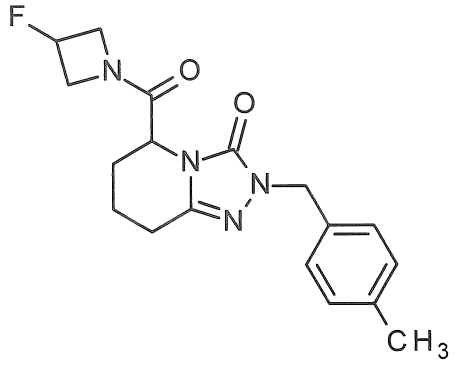
gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 90,8 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 345 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,706 (1,68), 1,917 (0,50), 1,930 (0,68), 1,940 (0,74), 2,004 (0,68), 2,017 (0,66), 2,039 (0,48), 2,270 (16,00), 2,522 (1,08), 2,561 (1,51), 2,575 (1,97), 2,588 (0,99), 2,616 (0,62), 3,924 (0,50), 3,953 (0,54), 3,984 (0,49), 4,220 (0,45), 4,235 (0,44), 4,251 (0,59), 4,263 (0,46), 4,277 (0,45), 4,286 (0,50), 4,319 (0,49), 4,515 (1,27), 4,528 (1,95), 4,541 (1,28), 4,745 (6,20), 5,753 (0,52), 7,104 (0,55), 7,125 (15,04), 7,145 (0,54).

Ví dụ 113

(5RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 69 mg được hòa tan trong 4 ml etanol và 4 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralcel® IA-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 32,3 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 32,7 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

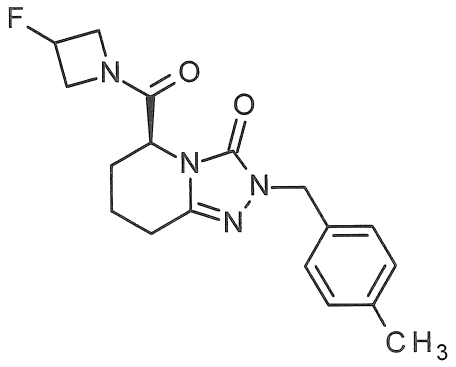
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,53 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IA-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 345 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,702 (1,92), 1,940 (0,86), 2,005 (0,77), 2,017 (0,75), 2,270 (15,01), 2,561 (1,75), 2,575 (2,00), 2,588 (1,08), 2,616 (0,66), 3,921 (0,57),

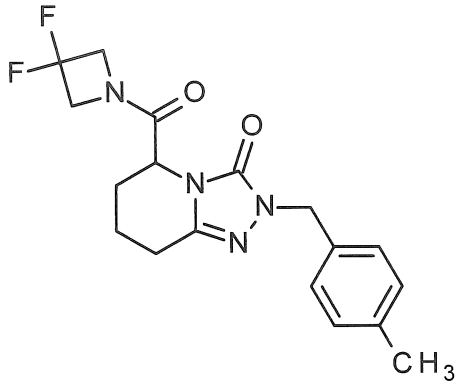
3,952 (0,62), 3,985 (0,55), 4,219 (0,51), 4,233 (0,50), 4,250 (0,64), 4,286 (0,57), 4,319 (0,52), 4,516 (1,38), 4,528 (2,10), 4,541 (1,39), 4,709 (0,41), 4,745 (6,36), 7,125 (16,00). Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự minh họa cấu trúc tinh thể ví dụ 113.

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Ví dụ 114

(5RS)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



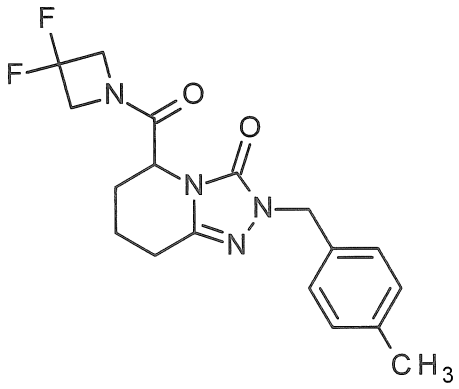
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với 3,3-difloazetidine hydroclorua (71,0 mg, 548 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (218 mg, 574 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 118 mg (62% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,26), 0,008 (1,16), 1,697 (0,97), 1,712 (1,59), 1,726 (1,11), 1,959 (0,43), 1,970 (0,74), 1,983 (0,68), 2,029 (0,64), 2,045 (0,67), 2,063 (0,52), 2,271 (12,02), 2,574 (0,83), 2,583 (1,39), 2,598 (0,66), 2,625 (0,40), 4,355 (0,69), 4,384 (0,70), 4,416 (0,41), 4,568 (1,00), 4,583 (1,49), 4,595 (0,96), 4,712 (0,53), 4,752 (5,61), 4,843 (0,47), 7,105 (0,42), 7,127 (16,00), 7,149 (0,40).

Ví dụ 115

(5RS)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 105 mg được hòa tan trong 5 ml etanol và 5 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 53,3 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 53,2 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

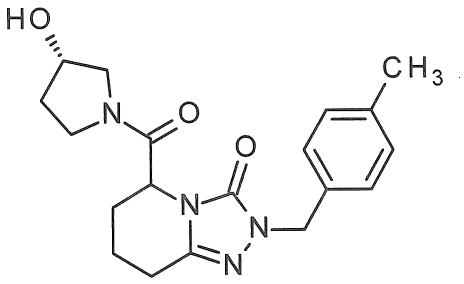
HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,04 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiraltek® IB-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 363 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,65), 0,008 (0,71), 1,697 (1,02), 1,711 (1,66), 1,725 (1,18), 1,742 (0,44), 1,958 (0,42), 1,970 (0,78), 1,982 (0,72), 2,028 (0,68), 2,045 (0,73), 2,062 (0,54), 2,271 (11,98), 2,597 (0,69), 4,355 (0,74), 4,384 (0,75), 4,414 (0,42), 4,567 (0,98), 4,582 (1,51), 4,595 (0,97), 4,712 (0,53), 4,752 (5,92), 4,841 (0,48), 4,872 (0,41), 7,127 (16,00), 7,149 (0,43).

Ví dụ 116

(5RS)-5-{[(3S)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (3,1 ml) và diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 680 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (38,7 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 54,0 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

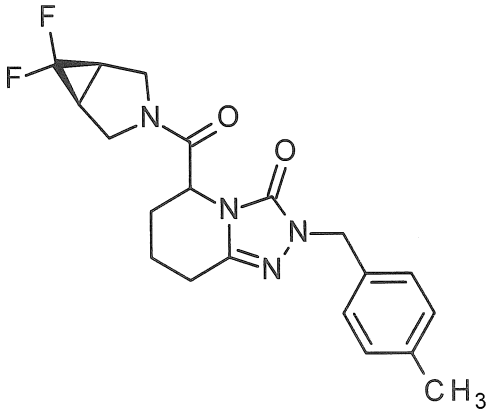
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,41), 1,705 (1,37), 1,716 (1,38), 1,730 (1,13), 1,752 (0,63), 1,763 (0,58), 1,773 (0,48), 1,782 (0,43), 1,847 (0,72), 1,858 (0,82), 1,869 (0,69), 1,879 (0,90), 1,890 (0,66), 1,903 (0,57), 1,948 (0,77), 1,982 (0,83), 2,000 (1,05), 2,011 (0,90), 2,025 (0,93), 2,035 (0,75), 2,043 (0,63), 2,051 (0,61), 2,061 (0,41), 2,271 (16,00), 2,467 (0,41), 2,524 (1,22), 2,571 (0,77), 2,583 (1,42), 2,594 (0,75), 2,625 (0,59), 3,294 (2,42), 3,304 (3,08), 3,315 (14,88), 3,337 (1,33), 3,356 (0,54), 3,368 (0,86), 3,431 (0,43), 3,439 (0,46), 3,452 (0,54), 3,460 (0,69), 3,560 (0,52), 3,641 (0,79), 3,653 (1,21), 3,669 (0,82), 3,680 (0,94), 4,259 (0,66), 4,267 (0,63), 4,363 (0,76), 4,664 (0,74), 4,672 (0,85), 4,679 (0,94), 4,688 (0,77), 4,695 (0,44), 4,707 (0,69), 4,716 (0,77), 4,722 (0,98), 4,734 (3,46), 4,743 (4,98), 4,782 (0,43), 4,956 (1,20), 4,964 (1,17), 5,074 (1,13), 5,082 (1,11), 7,096 (0,75), 7,102 (0,81), 7,118 (7,66), 7,123 (13,54), 7,144 (0,90).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 117

(5RS)-5-{[(cis)-6,6-Diflo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-3-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



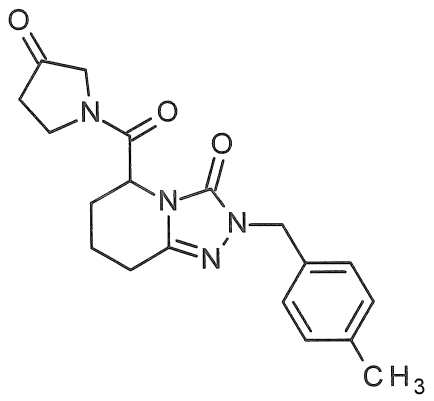
(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với (cis)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan (65,3 mg, 548 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (218 mg, 574 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 86,7 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 389 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,15), 0,008 (2,10), 1,697 (0,91), 1,707 (0,84), 1,743 (0,61), 1,980 (0,75), 2,048 (0,40), 2,270 (16,00), 2,327 (0,68), 2,518 (3,43), 2,523 (2,64), 2,563 (1,71), 2,573 (1,66), 2,585 (1,19), 2,602 (0,89), 2,617 (0,68), 2,670 (1,12), 2,709 (0,96), 3,609 (0,51), 3,641 (0,49), 3,651 (0,61), 3,705 (1,31), 3,736 (0,63), 3,773 (0,93), 3,804 (0,68), 3,893 (0,70), 3,921 (1,33), 3,934 (0,58), 3,944 (0,65), 3,957 (0,54), 4,016 (0,82), 4,044 (0,58), 4,668 (0,70), 4,678 (0,89), 4,684 (1,14), 4,694 (0,72), 4,722 (2,45), 4,737 (4,13), 4,741 (4,41), 4,779 (0,58), 7,095 (1,24), 7,117 (10,56), 7,122 (9,65), 7,144 (1,17).

Ví dụ 118

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-[(3-oxopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



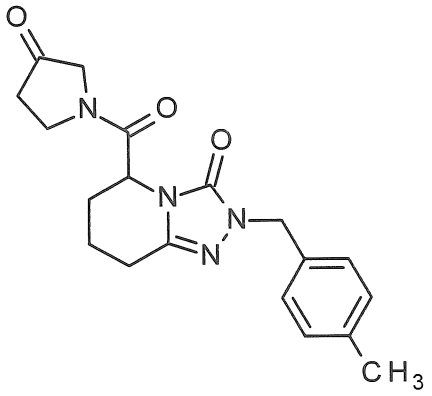
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (150 mg, độ tinh khiết 94%, 489 µmol) đầu tiên được nạp cùng với pyrolidin-3-on hydroclorua (71,3 mg, 586 µmol) trong THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, trietylamin (200 µl, 1,5 mmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (242 mg, 635 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được đưa vào với pyridin (2,5 ml) và DMF (500 µl). Sau khi thêm (242 mg, 635 µmol) và pyrolidin-3-on hydroclorua (71,3 mg, 586 µmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và weakly axit hóa bằng axit xitric 10%. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 80,7 mg (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,689 (0,93), 1,705 (1,02), 2,006 (1,17), 2,020 (1,11), 2,050 (0,88), 2,062 (0,79), 2,072 (0,66), 2,272 (16,00), 2,559 (1,50), 2,579 (2,25), 2,599 (1,83), 2,634 (0,49), 2,675 (0,58), 2,694 (0,65), 2,709 (0,82), 2,726 (0,46), 3,659 (0,71), 3,677 (0,70), 3,710 (1,38), 3,744 (1,37), 3,774 (0,70), 3,794 (0,74), 3,942 (0,40), 3,961 (0,45), 4,009 (0,77), 4,054 (1,67), 4,072 (0,42), 4,127 (1,60), 4,171 (0,71), 4,687 (0,61), 4,699 (1,26), 4,711 (0,76), 4,750 (5,78), 4,927 (0,75), 4,938 (0,44), 7,101 (0,97), 7,123 (13,94), 7,148 (0,87).

Ví dụ 119

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-[(3-oxopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-[(3-oxopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 71 mg được hòa tan trong 6 ml etanol; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: etanol 100%; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 21,8 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 20,5 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

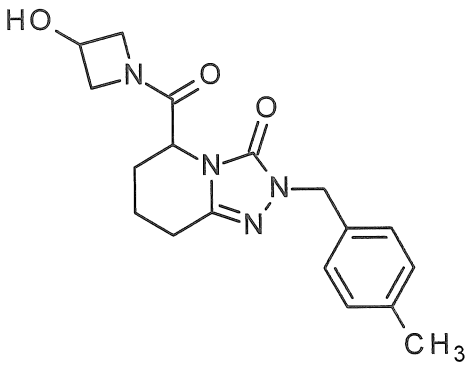
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,23 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 mm; rửa giải: etanol 100%; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,234 (0,45), 1,652 (0,44), 1,666 (0,63), 1,690 (1,15), 1,704 (1,26), 1,719 (1,03), 1,994 (0,81), 2,007 (1,49), 2,022 (1,37), 2,038 (0,99), 2,051 (1,09), 2,063 (0,98), 2,272 (16,00), 2,579 (2,68), 2,599 (2,22), 2,634 (0,56), 2,677 (0,55), 2,696 (0,79), 2,709 (0,88), 2,726 (0,50), 3,649 (0,48), 3,660 (0,84), 3,678 (0,82), 3,699 (0,51), 3,710 (1,60), 3,744 (1,61), 3,755 (0,54), 3,775 (0,85), 3,785 (0,45), 3,794 (0,86), 3,805 (0,51), 3,942 (0,45), 3,960 (0,52), 4,010 (0,86), 4,055 (1,96), 4,072 (0,56), 4,090 (0,43), 4,127 (1,81), 4,172 (0,85), 4,687 (0,72), 4,699 (1,44), 4,711 (0,88), 4,750 (6,83), 4,914 (0,54), 4,927 (0,90), 4,938 (0,57), 7,102 (0,98), 7,109 (0,75), 7,124 (14,74), 7,147 (0,92).

Ví dụ 120

(5RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



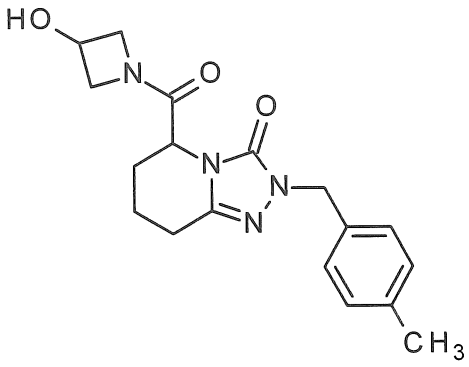
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với azetidin-3-ol hydroclorua (60,1 mg, 548 µmol) trong DMF (1,7 ml) và pyridin (330 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (218 mg, 574 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 143 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,62 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,91), 0,008 (0,71), 1,696 (1,30), 1,706 (1,24), 1,889 (0,47), 1,902 (0,46), 1,913 (0,67), 1,925 (1,00), 1,967 (0,52), 1,980 (0,70), 1,992 (0,73), 2,001 (0,62), 2,270 (16,00), 2,522 (1,16), 2,570 (1,78), 2,582 (0,90), 2,612 (0,63), 3,598 (0,60), 3,617 (0,66), 3,624 (0,70), 3,636 (0,52), 3,648 (0,55), 3,661 (0,60), 3,673 (0,54), 3,917 (0,67), 3,928 (0,77), 4,018 (0,89), 4,032 (1,30), 4,042 (1,18), 4,056 (1,06), 4,103 (0,45), 4,118 (0,53), 4,129 (0,47), 4,144 (0,44), 4,328 (0,49), 4,348 (0,81), 4,368 (0,51), 4,481 (1,32), 4,495 (2,40), 4,504 (2,75), 4,518 (1,96), 4,740 (5,20), 4,745 (4,96), 5,800 (0,90), 7,103 (0,67), 7,123 (13,53), 7,143 (0,69).

Ví dụ 121

(5RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) được phân tách bằng SFC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 115 mg được hòa tan trong 15 ml metanol. Thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® AD 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: CO_2/metanol 80:20; tốc độ dòng: 80 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 57,4 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 46,4 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

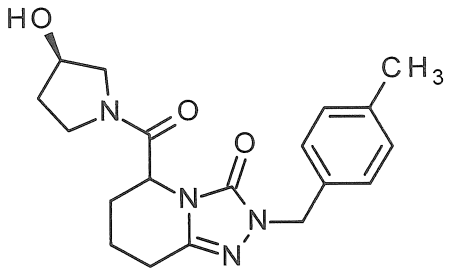
HPLC phân tích bất đối (SFC): R_t = 2,0 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralcel® AD 50 x 4,6 mm; rửa giải: CO_2/metanol 80:20; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,696 (1,41), 1,706 (1,35), 1,889 (0,50), 1,901 (0,50), 1,913 (0,71), 1,925 (1,07), 1,980 (0,74), 1,992 (0,78), 2,002 (0,68), 2,270 (16,00), 2,522 (1,52), 2,570 (1,94), 2,583 (1,02), 2,599 (0,46), 2,612 (0,69), 3,598 (0,65), 3,616 (0,70), 3,624 (0,74), 3,634 (0,56), 3,647 (0,59), 3,660 (0,63), 3,673 (0,57), 3,917 (0,71), 3,928 (0,83), 4,018 (0,95), 4,032 (1,37), 4,042 (1,26), 4,056 (1,11), 4,103 (0,46), 4,118 (0,56), 4,129 (0,51), 4,144 (0,49), 4,328 (0,51), 4,348 (0,85), 4,368 (0,55), 4,496 (2,50), 4,504 (3,04), 4,518 (2,20), 4,740 (5,50), 4,745 (5,33), 5,801 (3,34), 7,103 (0,68), 7,123 (13,86).

Ví dụ 122

(5RS)-5-{[(3R)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (3,1 ml) và diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (91 µl, 520 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (38,7 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 58,1 mg (62% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

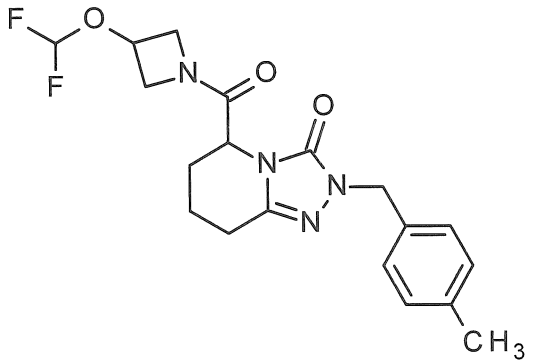
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,58), 0,008 (0,62), 1,649 (0,52), 1,662 (0,50), 1,675 (0,55), 1,689 (0,69), 1,701 (0,85), 1,714 (1,02), 1,721 (1,03), 1,730 (0,92), 1,743 (0,71), 1,754 (0,61), 1,762 (0,56), 1,848 (0,52), 1,859 (0,74), 1,870 (0,56), 1,880 (0,78), 1,891 (0,73), 1,902 (0,55), 1,940 (0,57), 1,971 (1,66), 1,977 (1,57), 1,996 (0,91), 2,003 (0,74), 2,010 (0,72), 2,017 (0,69), 2,027 (0,62), 2,037 (0,43), 2,045 (0,47), 2,052 (0,40), 2,272 (16,00), 2,478 (0,56), 2,518 (1,68), 2,557 (0,61), 2,569 (0,78), 2,582 (1,40), 2,593 (0,73), 2,624 (0,54), 3,199 (0,79), 3,230 (1,12), 3,361 (1,13), 3,372 (1,78), 3,390 (1,59), 3,413 (0,60), 3,454 (0,53), 3,481 (0,81), 3,544 (0,72), 3,560 (1,02), 3,568 (1,26), 3,584 (0,76), 3,595 (0,51), 3,735 (0,41), 3,755 (0,62), 4,264 (0,76), 4,358 (0,65), 4,699 (0,78), 4,708 (0,78), 4,714 (0,96), 4,723 (0,76), 4,741 (4,48), 4,746 (5,17), 4,770 (0,77), 4,779 (0,99), 4,786 (1,01), 4,794 (0,71), 4,956 (0,76), 5,077 (0,89), 5,085 (0,87), 7,102 (0,70), 7,124 (15,25), 7,145 (0,84).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3R)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 123

(5RS)-5-{[3-(Diflometoxy)azetidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



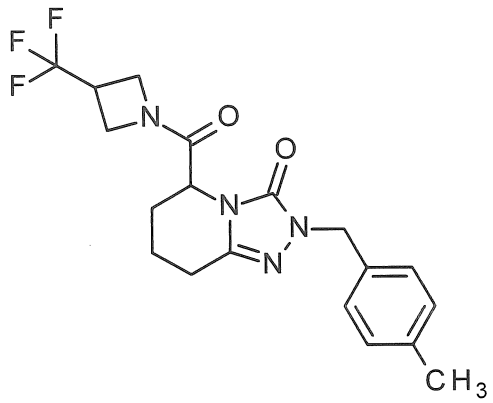
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với 3-(diflometoxy)azetidine (67,5 mg, 548 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (218 mg, 574 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 27,3 mg (13% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (0,44), 1,701 (1,79), 1,714 (1,40), 1,941 (0,73), 2,003 (0,73), 2,017 (0,62), 2,271 (16,00), 2,327 (0,48), 2,366 (0,48), 2,518 (2,87), 2,559 (1,81), 2,573 (1,95), 2,587 (0,96), 2,602 (0,45), 2,615 (0,71), 2,670 (0,52), 2,710 (0,51), 3,701 (1,17), 3,840 (0,45), 3,858 (0,92), 3,867 (0,93), 3,885 (0,56), 3,895 (0,52), 4,175 (0,85), 4,189 (0,83), 4,201 (0,93), 4,253 (0,42), 4,271 (0,51), 4,281 (0,47), 4,300 (0,73), 4,327 (0,54), 4,336 (0,52), 4,530 (1,75), 4,553 (0,42), 4,651 (0,41), 4,669 (0,55), 4,691 (0,42), 4,746 (6,96), 4,774 (0,68), 5,004 (0,62), 5,050 (0,56), 6,587 (0,54), 6,600 (0,58), 6,773 (1,10), 6,786 (1,21), 6,960 (0,54), 6,972 (0,58), 7,105 (0,65), 7,126 (14,23).

Ví dụ 124

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-{[3-(triflometyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



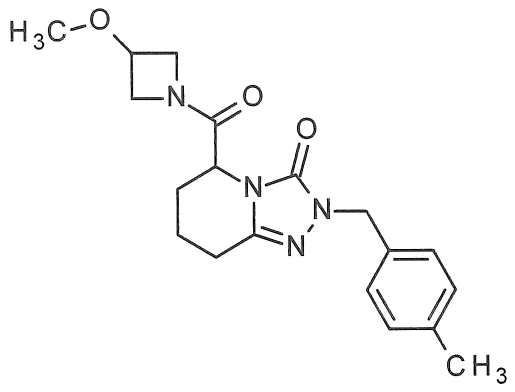
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với 3-(triflometyl)azetidine hydroclorua (92,8 mg, 574 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (208 mg, 548 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 139 mg (68% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,694 (1,05), 1,707 (1,44), 1,720 (1,08), 2,003 (0,41), 2,014 (0,44), 2,027 (0,47), 2,271 (12,27), 2,501 (8,74), 2,567 (0,81), 2,575 (0,93), 3,845 (0,41), 3,871 (0,47), 3,934 (0,49), 3,948 (0,43), 4,081 (0,45), 4,105 (0,66), 4,160 (0,44), 4,184 (0,67), 4,207 (0,70), 4,219 (0,41), 4,230 (0,45), 4,386 (0,53), 4,401 (0,48), 4,430 (0,50), 4,453 (0,73), 4,522 (0,44), 4,536 (0,73), 4,548 (0,83), 4,560 (0,69), 4,572 (0,48), 4,584 (0,42), 4,607 (0,74), 4,750 (5,64), 7,104 (0,48), 7,125 (16,00), 7,147 (0,48).

Ví dụ 125

(5RS)-5-[(3-Metoxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



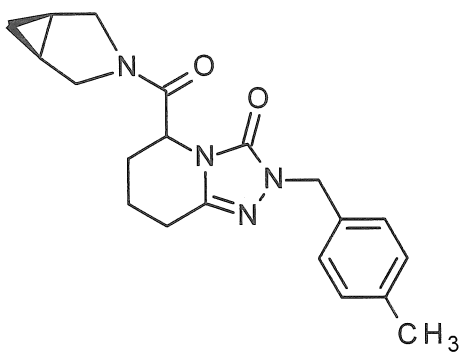
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với 3-metoxyazetidine (47,8 mg, 548 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (218 mg, 574 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 123 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,40), 0,008 (1,18), 1,674 (0,74), 1,686 (1,12), 1,697 (1,34), 1,928 (0,77), 1,989 (0,59), 1,999 (0,64), 2,024 (0,45), 2,270 (14,99), 2,522 (1,34), 2,571 (1,48), 2,584 (0,75), 2,613 (0,47), 3,223 (14,06), 3,663 (0,43), 3,671 (0,43), 3,688 (0,50), 3,700 (0,80), 3,712 (0,47), 3,729 (0,51), 3,737 (0,51), 4,007 (0,82), 4,027 (0,89), 4,051 (0,44), 4,087 (0,43), 4,104 (0,57), 4,115 (0,77), 4,128 (0,73), 4,148 (0,57), 4,216 (0,43), 4,226 (0,61), 4,242 (0,49), 4,252 (0,47), 4,259 (0,44), 4,269 (0,62), 4,341 (0,53), 4,364 (0,53), 4,509 (1,78), 4,525 (0,92), 4,742 (6,60), 7,102 (0,59), 7,124 (16,00), 7,145 (0,52).

Ví dụ 126

(5RS)-5-[(cis)-3-Azabixyclo[3,1,0]hex-3-ylcarbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



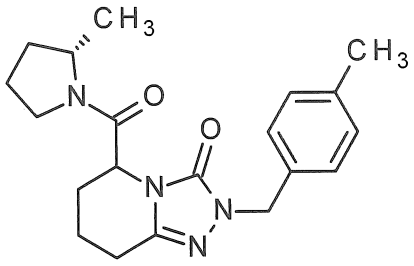
(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với (cis)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua (65,6 mg, 548 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (218 mg, 574 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 133 mg (72% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,049 (0,40), 0,060 (1,02), 0,071 (1,06), 0,081 (0,51), 0,096 (0,86), 0,107 (0,86), 0,689 (0,74), 0,701 (0,76), 0,707 (0,73), 0,713 (0,71), 0,725 (0,66), 1,515 (0,51), 1,524 (0,73), 1,534 (0,65), 1,543 (0,64), 1,550 (0,53), 1,559 (0,62), 1,568 (0,49), 1,612 (0,56), 1,621 (0,73), 1,630 (0,94), 1,639 (0,89), 1,649 (0,99), 1,659 (1,14), 1,674 (1,73), 1,684 (1,79), 1,695 (1,24), 1,922 (0,50), 1,935 (0,45), 1,976 (0,46), 1,994 (0,46), 2,002 (0,51), 2,019 (0,42), 2,270 (16,00), 2,518 (1,36), 2,559 (1,36), 2,571 (0,70), 2,601 (0,44), 3,203 (0,62), 3,214 (0,65), 3,232 (0,74), 3,243 (0,72), 3,335 (1,10), 3,346 (0,84), 3,497 (1,56), 3,526 (1,22), 3,533 (0,66), 3,544 (0,63), 3,560 (0,73), 3,570 (0,68), 3,659 (2,48), 3,667 (1,15), 3,692 (1,81), 3,722 (1,49), 3,840 (1,36), 3,867 (1,16), 4,618 (0,59), 4,627 (0,72), 4,633 (0,74), 4,643 (0,58), 4,679 (0,57), 4,718 (2,71), 4,729 (2,94), 4,738 (4,39), 4,778 (0,70), 7,094 (1,14), 7,116 (9,92), 7,121 (9,92), 7,142 (1,16).

Ví dụ 127

2-(4-Metylbenzyl)- (5RS)-{[(2S)-2-metylpyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (1,5 ml) và DMF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (64 µl, 370 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (2S)-2-metylpyrolidin (26,7 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 56,3 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

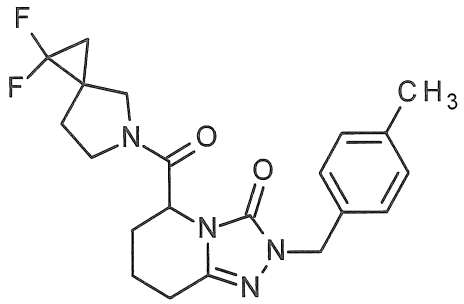
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,083 (4,23), 1,098 (4,29), 1,166 (1,19), 1,182 (1,20), 1,515 (0,43), 1,522 (0,45), 1,544 (0,43), 1,676 (0,49), 1,688 (0,88), 1,702 (1,05), 1,718 (0,90), 1,730 (0,42), 1,862 (0,51), 1,870 (0,56), 1,887 (0,78), 1,905 (1,14), 1,924 (0,88), 1,939 (1,13), 1,950 (1,08), 1,969 (0,74), 1,995 (0,83), 2,015 (0,71), 2,031 (0,56), 2,270 (12,19), 2,524 (0,87), 2,569 (1,14), 2,581 (0,54), 3,432 (0,49), 3,456 (0,49), 3,669 (0,44), 3,676 (0,51), 3,992 (0,54), 4,669 (0,86), 4,679 (1,59), 4,684 (0,95), 4,694 (0,68), 4,706 (0,71), 4,717 (1,84), 4,746 (0,81), 4,777 (1,77), 4,816 (0,82), 7,122 (16,00).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

2-(4-Metylbenzyl)-(5S)-{[(2S)-2-metylpyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 128

(5RS)-{[(3RS)-1,1-Diflo-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (200 mg, 696 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (4,0 ml) và DMF (8,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (343 mg, 905 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (320 µl, 1,8 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3RS)-1,1-diflo-5-azaspiro[2,4]heptan hydroclorua (142 mg, 835 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 218 mg (78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 403 [M +H]$^+$

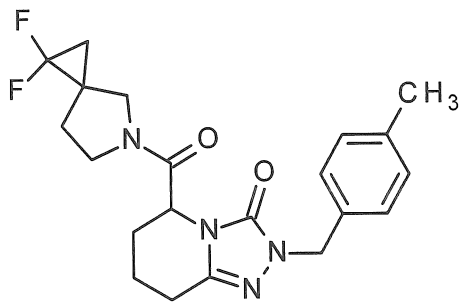
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,41), 0,008 (1,27), 1,069 (0,81), 1,159 (0,77), 1,601 (0,42), 1,614 (0,52), 1,648 (1,24), 1,668 (1,35), 1,694 (1,64), 1,710 (1,47), 2,008 (1,15), 2,099 (0,56), 2,115 (0,57), 2,161 (0,53), 2,271 (15,89), 2,572 (0,75), 2,584 (1,31), 2,625 (0,49), 3,455 (1,29), 3,497 (0,60), 3,552 (0,59), 3,582 (0,47), 3,640 (0,47), 3,666 (0,52), 3,718 (0,52), 3,751 (0,73), 3,764 (0,69), 3,805 (0,46), 4,710 (0,65), 4,719 (0,61), 4,742 (3,92), 4,794 (0,69), 7,101 (0,69), 7,125 (16,00), 7,146 (0,68). (Hỗn hợp của các đồng phân không đối quang)

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-{[(3RS)-1,1-Diflo-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

Ví dụ 129

(5RS)-{[(3RS)-1,1-Diflo-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS)-{[(3RS)-1,1-Diflo-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 210 mg được hòa tan trong 4 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,2 ml; cột: Daicel Chiralpak® ID 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: metyl Tert-butyl ete/axetonitril 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 99,0 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 101,0 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

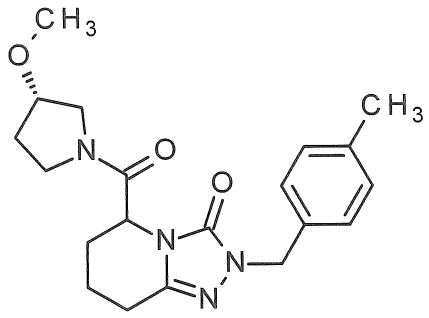
HPLC phân tích bất đối: R_t = 10,49 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralcel® ID 250 x 4,6 mm; rửa giải: metyl Tert-butyl ete/axetonitril 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,84 phút; MS (ESIpos): m /z = 403 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,53), 0,008 (1,55), 1,604 (0,44), 1,617 (0,64), 1,637 (0,89), 1,654 (1,26), 1,669 (1,51), 1,689 (1,60), 1,702 (1,64), 1,710 (1,61), 1,721 (1,32), 2,008 (1,66), 2,025 (1,55), 2,051 (0,73), 2,070 (0,51), 2,084 (0,52), 2,102 (0,51), 2,115 (0,48), 2,165 (0,55), 2,181 (0,52), 2,272 (15,03), 2,561 (0,81), 2,572 (0,83), 2,584 (1,54), 2,596 (0,83), 2,626 (0,57), 3,455 (2,27), 3,478 (0,59), 3,486 (0,60), 3,497 (1,15), 3,515 (0,61), 3,640 (0,76), 3,647 (0,80), 3,665 (0,96), 3,804 (0,82), 3,831 (0,61), 3,881 (0,48), 3,895 (0,42), 4,710 (0,54), 4,725 (0,81), 4,743 (5,21), 4,750 (2,79), 4,783 (0,76), 4,798 (0,93), 4,808 (0,62), 7,101 (0,75), 7,123 (16,00), 7,147 (0,72).

Ví dụ 130

(5RS)-{[(3S)-3-Metoxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (3,1 ml) và diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 680 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-metoxypyrolidin hydroclorua (43,1 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 40,8 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,96 phút; MS (ESIpos): m /z = 371 [M +H]$^+$

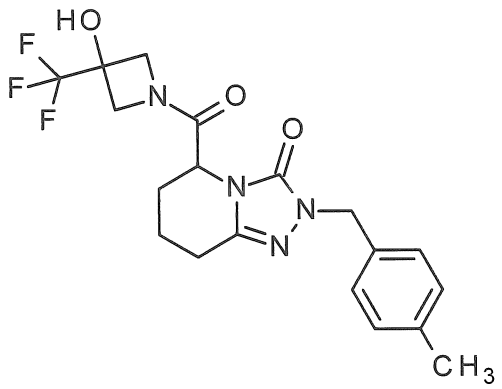
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,98), 0,008 (2,66), 1,644 (0,58), 1,656 (0,64), 1,668 (0,67), 1,702 (0,97), 1,712 (0,97), 1,723 (0,75), 1,860 (0,43), 1,884 (0,68), 1,894 (0,70), 1,906 (0,55), 1,918 (0,89), 1,931 (0,91), 1,940 (0,92), 1,981 (1,60), 1,993 (1,41), 2,003 (1,20), 2,017 (0,89), 2,038 (0,66), 2,065 (0,57), 2,272 (16,00), 2,567 (0,89), 2,578 (1,51), 2,590 (0,88), 2,621 (0,54), 3,235 (12,99), 3,269 (13,24), 3,362 (1,64), 3,384 (0,55), 3,392 (0,75), 3,405 (1,07), 3,416 (1,20), 3,438 (0,53), 3,449 (0,86), 3,455 (0,70), 3,473 (0,65), 3,556 (0,51), 3,567 (0,57), 3,585 (0,78), 3,596 (0,75), 3,709 (0,94), 3,737 (0,69), 3,768 (0,42), 3,787 (0,61), 3,956 (0,89), 4,044 (0,83), 4,742 (6,80), 4,765 (0,83), 4,779 (1,64), 4,788 (1,54), 4,797 (0,73), 7,100 (0,86), 7,123 (14,91), 7,145 (0,90).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-{[(3S)-3-Metoxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 131

(5RS)-{[3-Hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



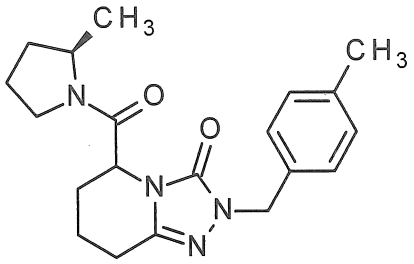
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với 3-(triflometyl)azetidin-3-ol hydroclorua (97,3 mg, 548 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (218 mg, 574 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 147 mg (68% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,49), 0,008 (0,45), 1,704 (1,35), 1,715 (1,20), 2,019 (0,55), 2,027 (0,58), 2,036 (0,57), 2,271 (16,00), 2,518 (0,75), 2,567 (1,09), 2,575 (1,21), 2,587 (1,01), 2,598 (0,45), 3,857 (0,57), 3,885 (0,67), 3,933 (0,61), 3,961 (0,86), 4,081 (1,14), 4,108 (0,81), 4,164 (0,94), 4,192 (1,19), 4,222 (0,65), 4,351 (0,56), 4,376 (0,89), 4,454 (1,17), 4,479 (0,74), 4,558 (0,60), 4,573 (0,90), 4,585 (0,67), 4,593 (0,61), 4,609 (0,77), 4,621 (1,19), 4,647 (0,77), 4,741 (2,29), 4,747 (2,82), 4,754 (4,40), 7,103 (0,62), 7,125 (13,60), 7,145 (0,56), 7,545 (1,60).

Ví dụ 132

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (1,3 ml) và DMF (2,9 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (64 µl, 370 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (2R)-2-metylpyrolidin (26,7 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,4 mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

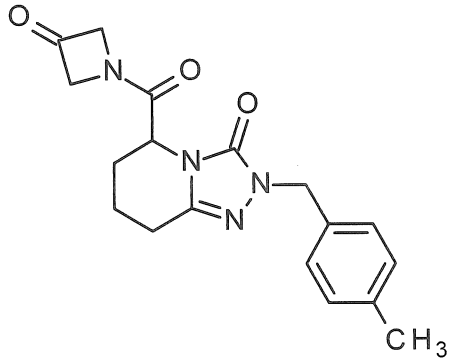
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,50), 0,008 (1,44), 1,057 (6,00), 1,073 (6,07), 1,265 (2,61), 1,281 (2,63), 1,497 (0,42), 1,508 (0,57), 1,517 (0,66), 1,526 (0,56), 1,650 (0,63), 1,659 (0,58), 1,679 (0,60), 1,694 (0,82), 1,714 (1,10), 1,724 (0,98), 1,859 (0,74), 1,870 (0,72), 1,876 (0,73), 1,886 (0,73), 1,897 (1,06), 1,915 (1,11), 1,924 (0,87), 1,933 (1,01), 1,945 (1,27), 1,963 (1,63), 1,977 (1,11), 1,997 (0,92), 2,005 (0,85), 2,015 (0,70), 2,025 (0,74), 2,033 (0,69), 2,042 (0,64), 2,062 (0,48), 2,272 (16,00), 2,583 (1,13), 2,595 (0,65), 2,625 (0,44), 3,247 (0,43), 3,379 (0,41), 3,516 (0,46), 3,523 (0,68), 3,541 (0,68), 3,552 (0,42), 3,566 (0,43), 3,584 (0,85), 3,602 (0,48), 3,609 (0,46), 4,022 (0,62), 4,030 (0,60), 4,038 (0,47), 4,107 (0,46), 4,691 (0,89), 4,700 (1,13), 4,707 (1,26), 4,715 (1,20), 4,739 (6,57), 7,099 (1,02), 7,120 (11,38), 7,124 (11,23), 7,145 (0,99).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 133

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-[(3-oxoazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



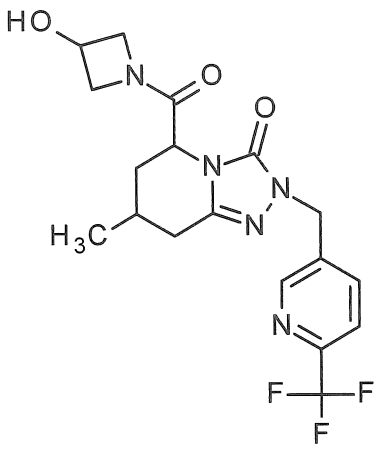
Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (150 mg, 522 µmol) đầu tiên được nạp cùng với azetidin-3-on (39,0 mg, 548 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (218 mg, 574 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 72,2 mg (41% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,710 (0,41), 1,721 (0,65), 1,731 (0,63), 1,743 (0,59), 2,059 (0,86), 2,072 (1,04), 2,085 (0,67), 2,271 (10,99), 2,517 (0,67), 2,559 (0,57), 2,590 (0,46), 2,603 (0,95), 2,616 (0,48), 4,662 (0,54), 4,675 (1,04), 4,688 (0,55), 4,743 (0,87), 4,758 (4,04), 4,766 (1,64), 7,128 (16,00).

Ví dụ 134

(5RS,7RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



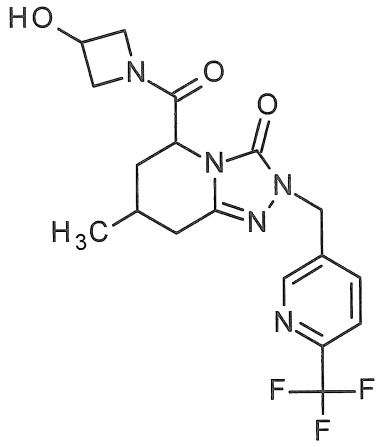
(5RS,7RS)-7-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 281 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (1,0 ml) và DMF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (138 mg, 365 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (36,9 mg, 337 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 85,4 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,87 phút; MS (ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,42), 0,008 (2,61), 1,010 (8,92), 1,020 (11,30), 1,026 (11,21), 1,036 (9,74), 1,308 (0,59), 1,339 (1,81), 1,370 (2,83), 1,400 (2,12), 1,433 (0,76), 1,876 (1,61), 2,142 (3,55), 2,174 (4,35), 2,206 (1,62), 2,213 (1,69), 2,327 (0,64), 2,366 (0,41), 2,622 (2,64), 2,669 (2,68), 2,690 (0,68), 2,710 (0,45), 2,731 (6,01), 2,890 (7,03), 3,578 (1,58), 3,585 (1,51), 3,604 (1,66), 3,643 (1,32), 3,655 (1,35), 3,668 (1,47), 3,680 (1,39), 3,903 (1,92), 3,914 (1,76), 4,002 (1,25), 4,021 (1,65), 4,045 (2,41), 4,058 (1,45), 4,067 (1,50), 4,079 (1,42), 4,112 (1,16), 4,126 (1,43), 4,137 (1,26), 4,153 (1,15), 4,325 (1,22), 4,344 (2,16), 4,355 (1,88), 4,370 (3,12), 4,387 (2,44), 4,398 (2,75), 4,414 (1,49), 4,507 (4,97), 4,521 (3,48), 4,986 (16,00), 5,754 (1,00), 5,779 (4,75), 5,793 (4,89), 7,899 (1,61), 7,919 (11,72), 7,951 (1,52), 8,669 (7,52).

Ví dụ 135

(5RS,7RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,7RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 80 mg được hòa tan trong 4 ml etanol; thể tích nạp: 0,3 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 32,0 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 35,0 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 5,13 phút, d.e. = 95% [cột: Daicel Chiralcel® IAC 250 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

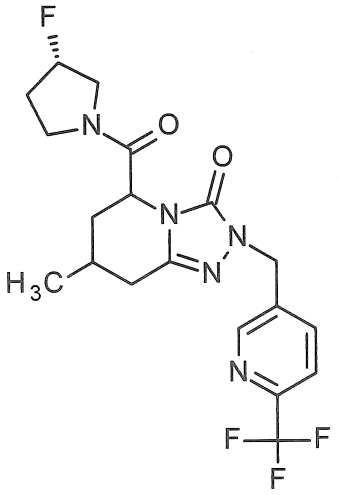
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,63 phút; MS (ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,005 (0,61), 1,011 (8,14), 1,022 (16,00), 1,033 (8,42), 1,320 (0,60), 1,340 (1,30), 1,354 (0,89), 1,361 (1,38), 1,374 (1,45), 1,381 (0,86), 1,394 (1,38), 1,414 (0,70), 1,872 (1,32), 1,876 (1,34), 2,136 (1,59), 2,142 (1,78), 2,148 (2,62), 2,156 (2,85), 2,168 (2,59), 2,176 (2,80), 2,183 (1,75), 2,195 (1,42), 2,203 (1,39), 2,517 (0,80), 2,521 (0,80), 2,524 (0,64), 2,615 (0,44), 2,630 (2,25), 2,633 (2,12), 2,654 (2,01), 2,657 (2,01), 2,660 (1,79), 3,584 (1,49), 3,589 (1,37), 3,601 (1,52), 3,607 (1,32), 3,649 (1,18), 3,657 (1,22), 3,666 (1,31), 3,674 (1,27), 3,907 (1,65), 3,915 (1,54), 4,011 (1,14), 4,023 (1,42), 4,027 (1,24), 4,040 (1,18), 4,051 (1,14), 4,059 (1,27), 4,066 (1,30), 4,074 (1,23), 4,119 (1,10), 4,129 (1,22), 4,135 (1,21), 4,147 (1,04), 4,335 (1,09), 4,347 (1,87), 4,363 (2,11), 4,373 (1,76), 4,381 (3,04), 4,391 (3,07), 4,399 (1,69), 4,410 (1,48),

4,496 (2,30), 4,507 (4,00), 4,518 (2,41), 4,531 (0,73), 4,986 (10,70), 4,991 (10,02), 5,802 (6,92), 5,812 (6,99), 7,905 (1,16), 7,911 (1,30), 7,919 (6,21), 7,924 (8,62), 8,671 (4,90).

Ví dụ 136

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



(5RS,7RS)-7-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 281 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (1,0 ml) và DMF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (138 mg, 365 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (42,3 mg, 337 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 93,0 mg (78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

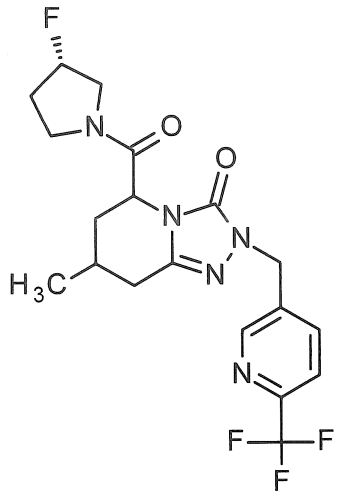
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,54), -0,008 (4,36), 0,008 (4,13), 0,146 (0,54), 1,019 (5,78), 1,027 (14,45), 1,035 (7,38), 1,043 (14,30), 1,303 (0,65), 1,333 (1,76), 1,363 (2,31), 1,392 (1,65), 1,411 (0,81), 1,894 (1,42), 2,092 (1,16), 2,115 (1,14), 2,150 (3,60), 2,181 (2,75), 2,191 (3,83), 2,222 (4,36), 2,250 (2,41), 2,328 (0,92), 2,366 (0,52),

2,645 (2,55), 2,680 (2,36), 2,710 (0,54), 3,340 (0,76), 3,353 (0,71), 3,370 (0,92), 3,381 (0,80), 3,408 (0,50), 3,496 (0,64), 3,505 (0,60), 3,550 (1,42), 3,584 (1,94), 3,611 (1,31), 3,648 (1,20), 3,685 (1,45), 3,743 (0,52), 3,759 (0,86), 3,784 (1,49), 3,823 (1,07), 3,888 (1,62), 3,927 (1,07), 3,951 (1,11), 3,988 (0,54), 4,021 (0,40), 4,576 (0,71), 4,592 (0,89), 4,603 (0,84), 4,618 (0,72), 4,641 (0,87), 4,657 (1,35), 4,668 (1,09), 4,674 (0,99), 4,685 (1,27), 4,702 (0,70), 4,722 (0,84), 4,737 (1,00), 4,749 (1,01), 4,764 (0,85), 4,984 (16,00), 5,268 (0,89), 5,340 (0,62), 5,391 (1,04), 5,474 (0,61), 5,513 (0,60), 7,899 (1,19), 7,918 (15,34), 7,942 (0,74), 8,134 (0,60), 8,664 (7,69). (Hỗn hợp của các đồng phân không đối quang)

Ví dụ 137

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 87 mg được hòa tan trong 3 ml etanol; thể tích nạp: 0,1 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 215 nm]. Sau khi phân tách, 30,1 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 37,4 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

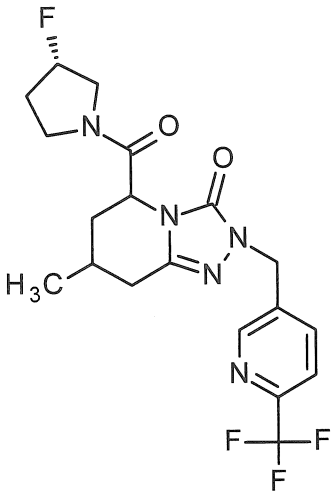
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,07 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OX-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,862 (0,42), 1,021 (8,42), 1,030 (11,85), 1,033 (10,67), 1,043 (9,64), 1,236 (0,53), 1,312 (0,68), 1,336 (1,44), 1,363 (2,05), 1,390 (1,65), 1,414 (0,83), 1,896 (1,37), 1,968 (0,43), 1,990 (0,47), 2,055 (0,44), 2,080 (0,57), 2,103 (1,00), 2,116 (0,94), 2,138 (1,19), 2,159 (2,57), 2,184 (2,56), 2,192 (2,90), 2,214 (3,67), 2,240 (2,57), 2,252 (2,56), 2,278 (1,16), 2,648 (2,43), 2,681 (2,11), 3,333 (1,13), 3,347 (1,49), 3,356 (2,24), 3,370 (2,60), 3,379 (2,36), 3,392 (2,36), 3,467 (0,90), 3,474 (0,87), 3,496 (1,25), 3,503 (1,23), 3,558 (2,68), 3,574 (3,46), 3,580 (3,36), 3,607 (2,29), 3,635 (0,61), 3,701 (0,58), 3,708 (0,66), 3,726 (0,80), 3,733 (0,69), 3,778 (0,56), 3,785 (0,59), 3,803 (0,74), 3,810 (0,68), 3,932 (1,39), 3,949 (2,22), 3,967 (1,42), 3,987 (0,98), 4,012 (0,73), 4,665 (1,30), 4,677 (1,47), 4,686 (1,41), 4,698 (1,25), 4,727 (1,56), 4,739 (1,77), 4,748 (1,71), 4,761 (1,51), 4,986 (16,00), 5,289 (1,44), 5,354 (1,14), 5,394 (1,40), 5,460 (1,13), 7,902 (1,50), 7,918 (12,17), 7,940 (0,91), 8,665 (6,94).

Ví dụ 138

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 87 mg được hòa tan trong 3 ml etanol; thể tích nạp: 0,1 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 215 nm]. Sau khi phân tách, 30,1 mg chất đồng

phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 37,4 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

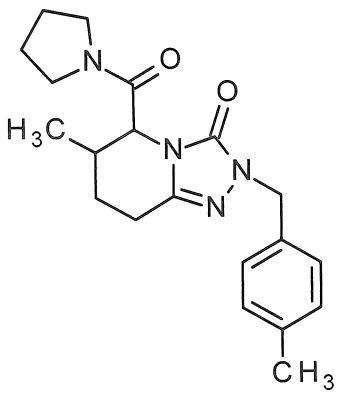
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,43 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OX-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,847 (0,50), 0,861 (0,56), 1,028 (15,91), 1,041 (16,00), 1,056 (0,79), 1,088 (0,43), 1,101 (0,58), 1,235 (0,87), 1,314 (0,86), 1,336 (1,78), 1,360 (2,56), 1,384 (1,62), 1,406 (0,75), 1,896 (1,43), 1,908 (1,51), 1,963 (0,52), 1,984 (0,55), 2,048 (0,49), 2,070 (0,63), 2,109 (0,83), 2,122 (1,06), 2,158 (3,53), 2,182 (3,07), 2,190 (3,79), 2,214 (3,63), 2,233 (1,72), 2,259 (1,72), 2,273 (1,57), 2,286 (1,33), 2,300 (1,19), 2,313 (0,87), 2,645 (2,47), 2,649 (2,45), 2,677 (2,20), 2,681 (2,08), 3,273 (1,17), 3,288 (1,58), 3,296 (2,22), 3,311 (2,69), 3,319 (2,69), 3,333 (3,51), 3,347 (3,48), 3,387 (2,00), 3,394 (1,81), 3,415 (1,45), 3,423 (1,35), 3,434 (0,69), 3,448 (0,59), 3,465 (0,88), 3,472 (0,89), 3,493 (1,06), 3,501 (0,98), 3,639 (0,74), 3,653 (1,90), 3,658 (1,96), 3,673 (2,34), 3,682 (1,99), 3,694 (2,41), 3,703 (1,33), 3,714 (1,05), 3,733 (0,91), 3,765 (1,34), 3,782 (2,43), 3,801 (1,78), 3,831 (1,27), 3,855 (0,63), 3,880 (2,40), 4,581 (1,40), 4,594 (1,59), 4,603 (1,53), 4,615 (1,36), 4,646 (1,58), 4,658 (1,80), 4,668 (1,73), 4,680 (1,53), 4,982 (14,44), 5,273 (1,35), 5,379 (1,41), 5,387 (1,38), 5,394 (1,28), 5,500 (1,11), 7,901 (1,80), 7,916 (12,89), 7,940 (0,85), 8,664 (6,94).

Ví dụ 139

(5RS,6RS)-6-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



Axit (5RS,6RS)-6-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối

quang) (95,0 mg, 315 µmol) đầu tiên được nạp cùng với pyrolidin (28 µl, 330 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat (132 mg, 347 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và được đưa trực tiếp đi phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 35 mg được hòa tan trong 3 ml etanol; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 50°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 10 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 11 mg chất đồng phân 2, mà được rửa giải thứ hai, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

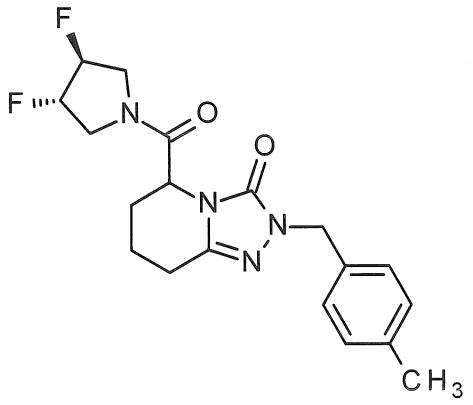
HPLC phân tích bất đối: R_t = 12,49 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralcel® IC 250 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 0,99 (d, 3H), 1,49 - 1,62 (m , 1H), 1,70 – 1,84 (m , 2H), 1,84 – 2,10 (m , 3H), 2,20 (dtd, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,55 – 2,60 (m , 1H), 2,62 – 2,71 (m , 1H), 3,21 – 3,29 (m , 1H), 3,32 – 3,39 (m , 1H), 3,41 – 3,41 (m , 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,77 (dt, 1H), 4,62 – 4,83 (m , 3H), 7,07 – 7,19 (m , 4H).

Ví dụ 140

(5RS)-5-{[(3S,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (75,0 mg, 261 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF

(2,0 ml) và diclometan (1,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (129 mg, 339 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 680 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (45,0 mg, 313 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 53,7 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

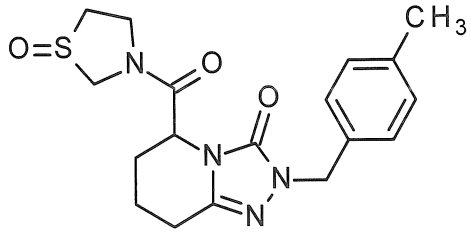
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,624 (0,44), 1,629 (0,48), 1,632 (0,47), 1,637 (0,44), 1,642 (0,54), 1,646 (0,55), 1,651 (0,53), 1,722 (0,68), 1,729 (0,74), 1,738 (0,57), 1,744 (0,43), 1,952 (0,45), 1,957 (0,48), 1,962 (0,44), 1,969 (0,54), 1,976 (0,78), 1,980 (0,81), 1,985 (0,70), 2,022 (0,42), 2,027 (0,51), 2,032 (0,49), 2,037 (0,60), 2,040 (0,52), 2,045 (0,67), 2,051 (0,69), 2,056 (0,65), 2,273 (16,00), 2,518 (0,67), 2,563 (0,77), 2,584 (0,76), 2,592 (1,47), 2,600 (0,80), 2,612 (0,47), 2,620 (0,70), 3,647 (2,34), 3,697 (1,29), 3,706 (0,58), 3,711 (0,90), 3,716 (0,50), 3,830 (0,50), 3,853 (0,57), 3,899 (0,49), 3,922 (0,57), 4,152 (0,84), 4,175 (0,78), 4,195 (0,88), 4,217 (0,74), 4,749 (5,23), 4,752 (5,07), 4,873 (1,32), 4,879 (1,49), 4,883 (1,59), 4,890 (1,27), 5,336 (0,63), 5,346 (0,57), 5,429 (0,99), 5,516 (0,64), 7,109 (1,69), 7,123 (9,34), 7,129 (8,38), 7,143 (1,51).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3S,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

<u>Ví dụ 141</u>

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-{[(1RS)-1-oxido-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(1,3-thiazolidin-3-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1) (80,0 mg, 223 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (3,0 ml,) và axit 3-clobenzencarboperoxoic (55,0 mg, độ tinh khiết 70%, 223 µmol) được thêm vào. Sau 4 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 40,0 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

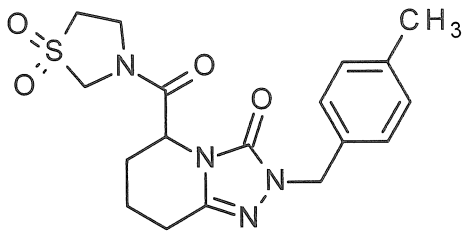
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,627 (0,41), 1,740 (0,62), 1,762 (0,45), 1,987 (0,63), 1,995 (0,76), 2,004 (0,69), 2,022 (0,56), 2,084 (0,42), 2,274 (16,00), 2,514 (0,79), 2,518 (0,79), 2,521 (0,60), 2,568 (0,47), 2,591 (0,73), 2,599 (1,07), 2,634 (0,57), 3,058 (0,50), 3,077 (0,45), 3,097 (0,45), 3,125 (0,46), 3,175 (0,50), 3,262 (0,59), 3,274 (0,75), 3,966 (0,48), 3,974 (0,70), 3,987 (0,64), 3,994 (0,60), 4,088 (0,42), 4,109 (0,64), 4,121 (0,44), 4,287 (0,64), 4,308 (0,49), 4,313 (0,64), 4,342 (0,74), 4,368 (0,88), 4,421 (0,66), 4,446 (0,72), 4,489 (0,59), 4,513 (0,64), 4,610 (0,76), 4,614 (0,82), 4,636 (0,60), 4,640 (0,66), 4,755 (5,93), 4.859 (0,41), 4.864 (0,49), 4,983 (0,64), 4,995 (0,55), 5,002 (0,52), 5,008 (0,55), 5,016 (0,87), 5,020 (0,92), 5,045 (0,78), 5,753 (0,47), 7,105 (0,99), 7,122 (5,96), 7,130 (11,47), 7,145 (0,98). (Hỗn hợp của các đồng phân không đối quang) Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-{[(1RS)-1-oxido-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

Ví dụ 142

(5RS)-5-[(1,1-Dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(1,3-thiazolidin-3-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1) (32,0 mg, 89,3 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (2,4 ml,) và axit 3-clobenzencarboperoxoic (77,0 mg, độ tinh khiết 70%, 312 µmol) được thêm vào. Sau 4 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,5 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

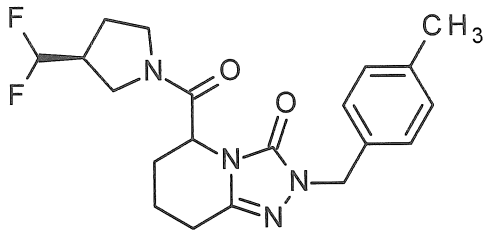
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,583 (0,40), 1,730 (0,58), 1,741 (0,60), 1,962 (0,42), 1,990 (0,89), 1,996 (0,83), 2,015 (0,42), 2,272 (16,00), 2,514 (0,74), 2,518 (0,59), 2,521 (0,48), 2,558 (0,75), 2,569 (0,62), 2,595 (1,12), 2,628 (0,49), 3,423 (0,53), 3,439 (0,95), 3,449 (0,62), 3,455 (0,75), 3,461 (0,76), 3,476 (0,70), 3,580 (0,60), 3,593 (1,14), 3,607 (0,63), 3,850 (0,41), 3,859 (0,62), 3,874 (1,06), 3,884 (0,72), 3,889 (0,69), 3,896 (0,71), 3,901 (0,67), 3,912 (0,60), 4,158 (0,41), 4,247 (0,41), 4,470 (0,46), 4,495 (0,88), 4,544 (0,89), 4,569 (0,47), 4,755 (8,51), 4,844 (1,10), 4,868 (2,16), 4,874 (0,98), 4,880 (0,97), 4,886 (0,71), 4,982 (1,43), 5,006 (1,07), 5,020 (0,41), 5,027 (0,47), 5,032 (0,47), 5,752 (4,50), 7,105 (1,46), 7,122 (9,73), 7,127 (9,02), 7,144 (1,29).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-[(1,1-Dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 143

(5RS)-5-{[(3S)-3-(Diflometyl)pyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh 1) (100 mg, 348 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (4,0 ml) và diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (172 mg, 452 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 900 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-(diflometyl)pyrolidin hydroclorua (65,8 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 78,6 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

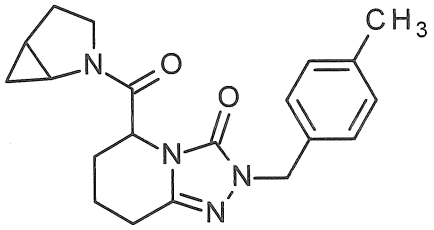
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,665 (0,43), 1,676 (0,55), 1,709 (1,13), 1,829 (0,41), 1,934 (0,46), 1,943 (0,53), 1,950 (0,75), 1,959 (0,76), 1,984 (0,90), 1,994 (0,95), 2,005 (0,70), 2,013 (0,90), 2,026 (0,70), 2,034 (0,69), 2,041 (0,55), 2,046 (0,49), 2,053 (0,41), 2,115 (0,44), 2,271 (16,00), 2,517 (1,18), 2,574 (0,72), 2,583 (1,40), 2,593 (0,75), 2,617 (0,64), 3,270 (0,49), 3,286 (0,47), 3,295 (0,60), 3,341 (0,43), 3,437 (0,44), 3,454 (0,41), 3,479 (0,49), 3,516 (0,79), 3,533 (0,62), 3,542 (0,59), 3,610 (0,48), 3,647 (0,44), 4,707 (0,48), 4,715 (0,44), 4,722 (0,57), 4,728 (0,96), 4,738 (3,89), 4,745 (3,45), 4,760 (0,44), 4,775 (0,87), 4,780 (0,80), 4,787 (0,40), 6,130 (0,51), 6,139 (0,54), 6,162 (0,52), 7,104 (1,25), 7,120 (10,70), 7,125 (10,23), 7,141 (1,15).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-(Diflometyl)pyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 144

(5RS)-5-[(cis)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (100 mg, 348 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (4,0 ml) và diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (172 mg, 452 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 900 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, cis-2-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua (triệt quang) (49,9 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 92,9 mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,41 phút; MS (ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

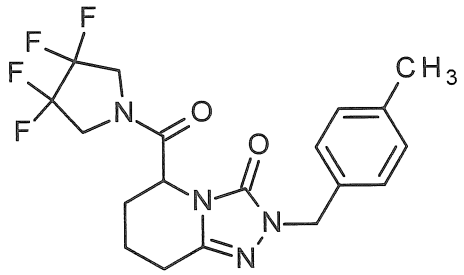
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,618 (0,56), 0,623 (0,56), 0,628 (0,79), 0,633 (0,69), 0,639 (0,64), 0,644 (0,61), 0,650 (0,49), 0,654 (0,45), 0,811 (0,53), 0,828 (0,52), 1,567 (0,43), 1,744 (0,75), 1,755 (0,95), 1,767 (1,00), 1,772 (0,92), 1,784 (0,62), 1,860 (0,57), 1,866 (0,43), 1,877 (0,51), 1,884 (0,64), 1,890 (0,41), 1,902 (0,42), 1,908 (0,42), 2,001 (0,55), 2,012 (0,48), 2,019 (0,70), 2,032 (0,79), 2,039 (0,78), 2,047 (0,76), 2,065 (0,53), 2,078 (0,41), 2,145 (0,74), 2,150 (0,68), 2,272 (15,30), 2,518 (0,58), 2,522 (0,77), 2,586 (1,07), 2,596 (0,62), 2,620 (0,47), 2,959 (0,55), 2,984 (0,56), 3,154 (0,42), 3,495 (0,42), 3,499 (0,40), 3,699 (0,42), 3,704 (0,67), 3,711 (0,88), 3,716 (0,65), 3,724 (0,71), 3,729 (0,78), 4,738 (1,92), 4,743 (2,32), 4,753 (3,33), 4,934 (0,45), 4,940 (0,46), 5,070 (0,56), 5,076 (0,65), 5,083 (0,61), 5,089 (0,52), 7,109 (0,79), 7,127 (16,00), 7,144 (0,66).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-[(cis)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

Ví dụ 145

(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-[(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (50,0 mg, 174 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (4,0 ml) và diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (85,8 mg, 226 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (79 µl, 450 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3,4,4-tetraflopyrolidin hydroclorua (37,5 mg, 209 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 11,0 mg (15% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (0,56), 1,141 (2,17), 1,236 (0,42), 1,658 (0,47), 1,665 (0,57), 1,678 (0,56), 1,686 (0,71), 1,697 (0,83), 1,704 (0,92), 1,716 (0,72), 1,726 (0,43), 1,952 (0,43), 1,958 (0,45), 1,964 (0,44), 1,972 (0,62), 1,980 (0,69), 1,986 (0,74), 1,993 (0,62), 2,048 (0,50), 2,054 (0,48), 2,061 (0,69), 2,069 (0,65), 2,076 (0,65), 2,082 (0,64), 2,090 (0,45), 2,116 (0,98), 2,271 (16,00), 2,481 (0,93), 2,514 (0,53), 2,518 (0,54), 2,562 (1,05), 2,568 (1,04), 2,580 (1,52), 2,591 (1,69), 2,601 (0,83), 2,624 (0,53), 4,007 (0,64), 4,037 (0,76), 4,105 (0,74), 4,132 (0,59), 4,411 (0,54), 4,440 (0,52), 4,620 (0,73), 4,646 (0,65), 4,716 (0,43), 4,747 (4,79), 4,752 (4,59), 4,783 (0,41), 4,830 (1,29),

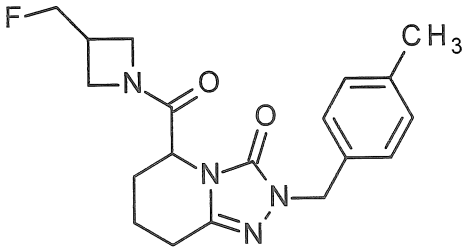
4,838 (1,55), 4,842 (1,66), 4,851 (1,23), 7,104 (1,48), 7,109 (0,84), 7,116 (1,66), 7,121 (10,49), 7,126 (9,73), 7,143 (1,20).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-[(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 146

(5RS)-5-{[3-(Flometyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (50,0 mg, 174 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (2,0 ml) và diclometan (1,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (85,8 mg, 226 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (79 µl, 450 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-(flometyl)azetidine trifloaxetat (42,4 mg, 209 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 23,2 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 359 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (0,41), 1,683 (0,67), 1,694 (1,11), 1,705 (1,36), 1,715 (1,05), 1,725 (0,44), 1,911 (0,49), 1,917 (0,52), 1,923 (0,43), 1,986 (0,51), 1,993 (0,63), 2,001 (0,62), 2,005 (0,47), 2,014 (0,63), 2,270 (16,00), 2,514 (0,90), 2,518 (0,75), 2,521 (0,42), 2,526 (0,57), 2,563 (0,66), 2,573 (1,35), 2,584 (0,65), 2,607 (0,56), 3,639 (0,50), 3,650 (0,50), 3,659 (0,56), 3,670 (0,52), 3,704 (0,47), 3,716 (0,48), 3,724 (0,56), 3,735 (0,52), 3,921 (0,43), 3,939 (0,70), 3,963 (0,59), 3,974 (0,57), 3,980 (0,62), 3,991 (0,87), 4,007 (0,80), 4,110 (0,43), 4,122 (0,48), 4,128 (0,56), 4,139 (0,50), 4,252

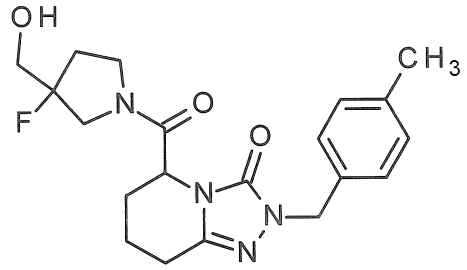
(0,44), 4,269 (0,79), 4,399 (0,45), 4,416 (0,86), 4,488 (0,61), 4,497 (1,30), 4,500 (1,08), 4,505 (1,00), 4,509 (1,33), 4,518 (1,67), 4,530 (1,10), 4,545 (1,22), 4,556 (1,11), 4,613 (1,09), 4,624 (1,10), 4,639 (1,18), 4,651 (1,12), 4,744 (6,33), 7,107 (0,78), 7,125 (13,27), 7,137 (0,43), 7,142 (0,70).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[3-(Flometyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 147

(5RS)-5-{[(3RS)-3-Flo-3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (100 mg, 348 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (4,0 ml) và diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (172 mg, 452 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 900 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, [(3RS)-3-flopyrolidin-3-yl]metanol hydroclorua (triệt quang) (65,0 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 62,8 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,17 phút; MS (ESIpos): m /z = 389 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (0,53), 1,670 (0,41), 1,676 (0,41), 1,685 (0,45), 1,696 (0,56), 1,705 (0,77), 1,716 (1,02), 1,723 (1,05), 1,733 (0,76), 1,973 (0,72), 1,994 (0,76), 2,010 (0,86), 2,023 (0,60), 2,040 (0,73), 2,052 (0,91), 2,064 (0,73), 2,073

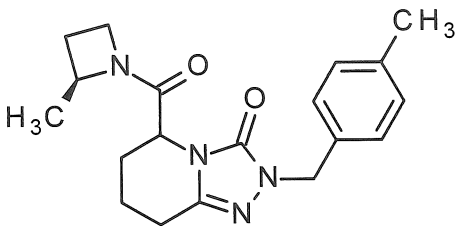
(0,74), 2,121 (0,50), 2,132 (0,55), 2,136 (0,56), 2,272 (16,00), 2,514 (0,86), 2,518 (0,81), 2,521 (0,89), 2,577 (0,67), 2,586 (1,31), 2,595 (0,76), 2,619 (0,58), 3,367 (0,42), 3,395 (0,47), 3,437 (0,52), 3,464 (0,64), 3,488 (0,64), 3,516 (0,43), 3,556 (0,83), 3,569 (0,40), 3,584 (0,63), 3,600 (0,63), 3,620 (1,19), 3,656 (1,64), 3,675 (0,69), 3,681 (0,94), 3,697 (0,57), 3,703 (0,49), 3,724 (0,53), 3,737 (0,53), 3,750 (0,57), 3,759 (0,61), 3,773 (0,41), 4,656 (0,40), 4,705 (0,49), 4,725 (0,57), 4,736 (3,09), 4,744 (4,56), 4,753 (1,96), 4,760 (0,52), 4,766 (0,52), 4,773 (0,46), 4,832 (0,44), 4,837 (0,47), 5,241 (0,50), 7,103 (0,89), 7,108 (1,04), 7,120 (7,69), 7,125 (11,68), 7,142 (0,91).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-Flo-3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

Ví dụ 148

(5RS)-5-{[(2S)-2-Metylazetidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh 1) (100 mg, 348 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (4,0 ml) và diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (172 mg, 452 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 900 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (2S)-2-metylazetidine hydroclorua (44,9 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 70,3 mg (59% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

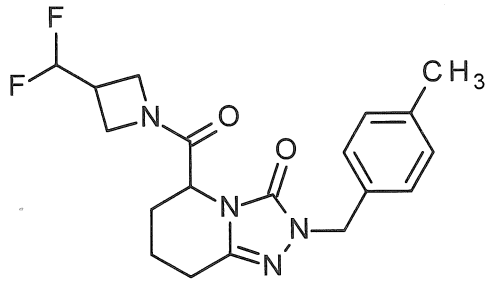
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,314 (3,24), 1,326 (3,25), 1,349 (1,64), 1,361 (1,62), 1,450 (1,44), 1,462 (1,41), 1,520 (1,03), 1,533 (1,02), 1,706 (1,29), 1,797 (0,63), 1,803 (0,73), 1,815 (0,86), 1,819 (0,85), 1,826 (0,82), 1,838 (0,72), 1,849 (0,51), 1,917 (0,49), 1,924 (0,51), 1,933 (0,42), 1,987 (0,52), 2,001 (0,52), 2,008 (0,53), 2,017 (0,46), 2,270 (16,00), 2,395 (0,54), 2,401 (0,60), 2,413 (0,61), 2,418 (0,61), 2,434 (0,49), 2,517 (0,78), 2,522 (0,97), 2,557 (0,73), 2,567 (1,38), 2,576 (0,76), 2,601 (0,57), 4,120 (0,46), 4,132 (0,46), 4,207 (0,60), 4,220 (0,64), 4,238 (0,42), 4,329 (0,43), 4,340 (0,59), 4,357 (0,58), 4,370 (0,61), 4,423 (0,90), 4,431 (1,03), 4,435 (1,11), 4,443 (0,76), 4,681 (0,41), 4,697 (0,42), 4,712 (0,94), 4,728 (1,99), 4,743 (3,47), 4,756 (0,78), 4,776 (0,69), 7,107 (0,87), 7,126 (13,90), 7,142 (0,72).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(2S)-2-Metylazetidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 149

(5RS)-5-{[3-(Diflometyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (50,0 mg, 174 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (4,0 ml) và diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (85,8 mg, 226 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (79 µl, 450 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-(diflometyl)azetidine hydroclorua (30,0 mg, 209 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được

cô đặc trong áp suất giảm, và 32,3 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

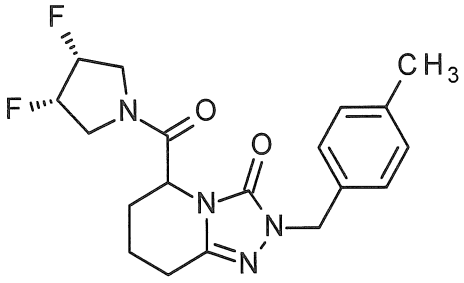
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,676 (0,59), 1,696 (1,28), 1,705 (1,35), 1,714 (1,08), 1,912 (0,46), 1,949 (0,44), 1,984 (0,48), 1,996 (0,65), 2,004 (0,71), 2,012 (0,62), 2,016 (0,60), 2,024 (0,53), 2,270 (16,00), 2,519 (1,23), 2,568 (0,69), 2,577 (1,28), 2,586 (0,71), 2,610 (0,51), 2,689 (1,41), 2,889 (0,42), 3,178 (0,43), 3,186 (0,44), 3,196 (0,46), 3,204 (0,40), 3,775 (0,53), 3,786 (0,55), 3,796 (0,64), 3,806 (0,59), 3,846 (0,43), 3,858 (0,47), 3,866 (0,64), 3,878 (0,59), 3,941 (0,56), 3,959 (0,84), 4,017 (0,59), 4,036 (0,95), 4,055 (0,48), 4,111 (0,55), 4,122 (0,60), 4,129 (0,64), 4,139 (0,56), 4,272 (1,16), 4,275 (1,15), 4,284 (0,93), 4,293 (0,92), 4,434 (0,55), 4,452 (1,03), 4,470 (0,47), 4,518 (1,08), 4,528 (1,66), 4,538 (1,06), 4,746 (7,75), 6,314 (0,51), 6,322 (0,52), 6,352 (0,57), 6,361 (0,56), 7,106 (1,00), 7,124 (14,14), 7,141 (0,85).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[3-(Diflometyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

Ví dụ 150

(5RS)-5-{[cis-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (100 mg, 348 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (8,0 ml) và diclometan (4,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (172 mg, 452 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 900 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, cis-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (60,0 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và

phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 97,6 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,03 phút; MS (ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

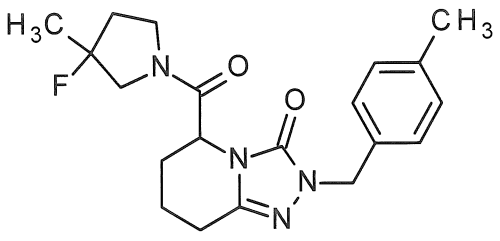
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (0,52), 1,636 (0,49), 1,643 (0,54), 1,668 (0,75), 1,678 (0,74), 1,695 (0,84), 1,707 (1,04), 1,717 (0,98), 1,730 (0,79), 1,949 (0,69), 1,957 (0,59), 1,974 (0,44), 1,996 (0,88), 2,005 (0,65), 2,022 (0,54), 2,031 (0,62), 2,039 (0,67), 2,047 (0,64), 2,056 (0,56), 2,066 (0,49), 2,074 (0,53), 2,082 (0,46), 2,272 (16,00), 2,522 (1,21), 2,558 (0,95), 2,571 (1,24), 2,585 (1,60), 2,597 (0,90), 2,628 (0,53), 3,485 (0,56), 3,493 (0,47), 3,506 (0,41), 3,514 (0,43), 3,523 (0,49), 3,533 (0,69), 3,541 (0,64), 3,575 (0,43), 3,612 (0,45), 3,626 (0,52), 3,668 (0,51), 3,681 (0,72), 3,688 (0,61), 3,701 (0,94), 3,714 (0,56), 3,724 (0,66), 3,733 (0,53), 3,753 (0,60), 3,766 (0,54), 3,865 (0,45), 3,924 (0,44), 3,938 (0,50), 3,973 (0,48), 3,987 (0,48), 4,172 (0,59), 4,703 (0,41), 4,743 (7,59), 4,750 (3,74), 4,768 (1,29), 4,779 (1,99), 4,789 (1,52), 5,254 (0,49), 5,265 (0,49), 5,275 (0,55), 5,284 (0,44), 5,338 (0,40), 5,349 (0,42), 5,375 (0,53), 5,387 (0,60), 5,398 (0,49), 5,407 (0,49), 5,415 (0,44), 5,457 (0,42), 5,470 (0,40), 5,479 (0,42), 7,096 (0,75), 7,102 (0,98), 7,117 (6,91), 7,123 (13,48), 7,144 (1,02).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[cis-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

<u>Ví dụ 151</u>

(5RS)-5-{[(3RS)-3-Flo-3-metylpyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (100 mg, 348 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (8,0 ml) và diclometan (4,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-

1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (172 mg, 452 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 900 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3RS)-3-flo-3-metylpyrolidin hydroclorua (triệt quang) (58,3 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 97,9 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 373 [M +H]$^+$

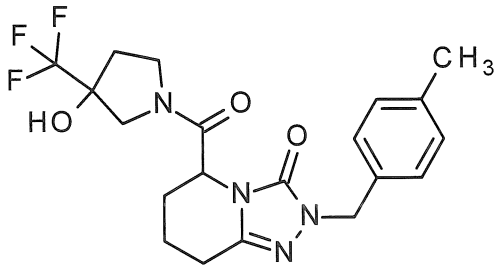
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,81), 0,008 (0,67), 1,487 (2,19), 1,496 (2,37), 1,505 (2,23), 1,521 (2,02), 1,539 (2,25), 1,548 (2,39), 1,557 (2,22), 1,573 (1,99), 1,717 (1,18), 1,971 (0,64), 1,983 (0,87), 1,994 (0,92), 2,041 (0,65), 2,065 (0,84), 2,102 (0,67), 2,199 (0,44), 2,222 (0,52), 2,272 (16,00), 2,558 (0,72), 2,583 (1,28), 2,625 (0,46), 3,335 (0,59), 3,354 (0,54), 3,370 (0,45), 3,525 (0,49), 3,552 (0,51), 3,572 (0,69), 3,613 (0,67), 3,631 (0,55), 3,643 (0,63), 3,660 (0,57), 3,679 (0,57), 3,729 (0,64), 3,750 (0,40), 3,951 (0,55), 3,973 (0,40), 4,718 (0,47), 4,724 (0,59), 4,745 (6,15), 4,765 (0,40), 4,824 (0,41), 4,831 (0,44), 7,101 (0,69), 7,124 (13,52), 7,145 (0,82).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-Flo-3-metylpyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

Ví dụ 152

(5RS)-5-{[(3RS)-3-Hydroxy-3-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1) (100 mg, 348 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (8,0 ml) và diclometan (4,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (172 mg, 452 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 900 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3RS)-3-(triflometyl)pyrolidin-3-ol (triệt quang) (64,8 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 110 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 425 [M +H]$^+$

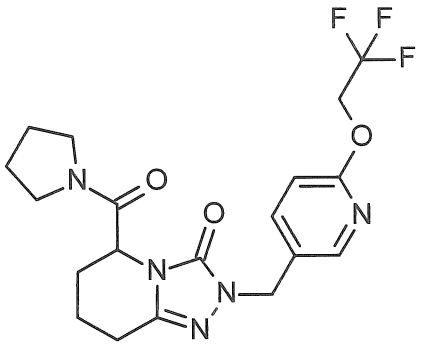
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,70), 0,008 (0,56), 1,664 (0,42), 1,674 (0,50), 1,687 (0,58), 1,719 (1,06), 1,979 (0,80), 1,997 (0,55), 2,015 (0,85), 2,031 (1,20), 2,060 (0,60), 2,077 (0,73), 2,101 (0,91), 2,111 (0,73), 2,124 (0,84), 2,243 (0,48), 2,272 (16,00), 2,299 (0,41), 2,523 (0,93), 2,577 (0,98), 2,588 (1,35), 2,600 (0,67), 2,630 (0,49), 3,444 (0,70), 3,476 (1,14), 3,492 (0,90), 3,539 (1,03), 3,572 (0,71), 3,585 (0,70), 3,617 (0,50), 3,678 (0,77), 3,707 (0,78), 3,733 (0,51), 3,753 (0,43), 3,761 (0,78), 3,778 (0,56), 3,802 (0,94), 3,840 (0,65), 3,868 (0,45), 4,743 (5,23), 4,748 (5,82), 4,769 (0,84), 4,779 (0,40), 4,836 (0,45), 4,842 (0,49), 6,549 (1,70), 6,564 (1,56), 6,615 (1,15), 6,631 (1,25), 7,099 (0,87), 7,124 (12,86), 7,146 (0,94).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự giải thích cấu trúc tinh thể ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-Hydroxy-3-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

Ví dụ 153

(5RS)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Trong argon, 2,2,2-trifloetanol (180 µl, 2,5 mmol) được hòa tan trong 3 ml DMF (được làm khô qua Rây phân tử). Ở 0°C, natri hydrua (101 mg, độ tinh khiết 60%, 2,52 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 0°C thêm 30 phút. Sau khi thêm (5RS)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang) (210 mg, độ tinh khiết 87%, 505 µmol), được hòa tan trong 1 ml DMF, hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 ngày.

Để chuyển hóa tiếp, trước tiên 2,2,2-trifloetanol (180 µl, 2,5 mmol) được hòa tan trong 1 ml DMF, sau đó natri hydrua (101 mg, độ tinh khiết 60%, 2,52 mmol) được thêm vào ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở 0°C thêm 30 phút. Dung môi chất phản ứng được tạo như vậy sau đó được thêm vào dung dịch mẻ chính và tiếp đó được khuấy ở 60°C thêm 48 giờ.

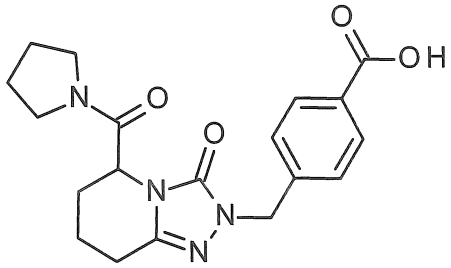
Để tinh chế, hỗn hợp được làm lạnh được trộn với nước, được bão hòa bằng natri clorua và được chiết lặp lại bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (cột: Chromatorex, 125x30mm 10µm. Tốc độ dòng: 50 ml/phút. Gradient (A = nước + 0,1% axit formic, B = axetonitril). Thời gian chạy mỗi lần phân tách là 38 phút. Phát hiện: 210 nm => 0 phút 0% B, 6 phút 10%B, 27 phút 95% B, 38 phút 95 % B , 40 phút 0%B =>). Bằng cách làm đông khô các phân đoạn chứa sản phẩm, 24,4 mg (11% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 426 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 - 1,84 (m , 4H), 1,86 - 2,10 (m , 4H), 2,45 - 2,65 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,20 - 3,41 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,46 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,98 (q, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H).

Ví dụ 154

Axit 4-{[(5RS)-3-Oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}benzoic (triệt quang)



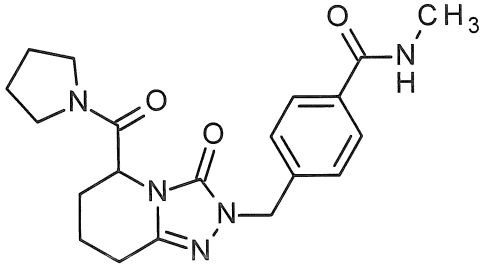
Tert-butyl 4-{[(5RS)-3-oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}benzoat (triệt quang) (245 mg, 574 µmol) được hòa tan trong 5 ml diclometan. Sau khi thêm 750 µl (9,7 mmol) axit trifloaxetic, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Để tinh chế, hỗn hợp được trộn với dung dịch nước natri hydroxit 3 N trong khi làm lạnh bằng bể đá và khuấy mạnh, và do đó được điều chỉnh tiếp đến pH 3. Sau khi pha loãng bằng diclometan/nước và chiết, pha hữu cơ được loại bỏ, sau đó pha nước được chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat, và được cô đặc và loại bỏ dung môi dư trong áp suất giảm. Theo cách này, 195 mg (92% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 371 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,62 - 1,84 (m , 4H), 1,89 - 2,10 (m , 4H), 2,52 - 2,67 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 3,22 - 3,41 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,84 - 4,94 (m , 2H), 7,31 - 7,36 (m , 2H), 7,88 - 7,93 (m , 2H), 12,92 (br s, 1H).

Ví dụ 155

N-Metyl-4-{[(5RS)-3-oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}benzamit (triệt quang)



Axit 4-{[(5RS)-3-Oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}benzoic (triệt quang) (78,0 mg, 211 µmol) đầu tiên được nạp

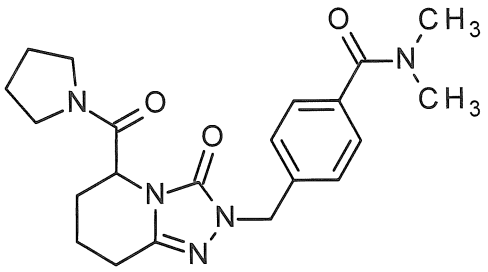
vào 2,5 ml diclometan, sau đó HATU (160 mg, 421 µmol), N,N-diisopropyletylamin (73 µl, 420 µmol) và metylamin, 33% trong etanol (31 µl, 250 µmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Metylamin, 33% trong etanol (13 µl, 110 µmol), được thêm tiếp vào và hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 5 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan/nước, axit hóa bằng nước axit clohydric 1N và được chiết, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, sau đó các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được cô đặc, và các dung môi còn dư được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được phân tách bằng HPLC điều chế (Thiết bị: Waters Prep LC/MS System, cột: Phenomenex Kinetex C18 5µm 100x30 mm; chất rửa giải A : nước, chất rửa giải B : axetonitril, tốc độ dòng: 65 ml/phút và 5 ml 2% axit formic trong nước, nhiệt độ phòng, bước sóng 200-400 nm, nạp tại cột (nạp hoàn tất); profin gradient: 0 đến 2 phút 10% chất rửa giải B, 2 đến 2,2 phút đến 20% chất rửa giải B, 2,2 đến 7 phút đến 60% chất rửa giải B, 7 đến 7,5 phút đến 92% chất rửa giải B, 7,5 đến 9 phút ở 92% B). Bằng cách kết hợp các phần đông khô chứa sản phẩm, 2,00 mg (2,5% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 12): R_t = 1,00 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,62 - 1,83 (m , 4H), 1,87 - 2,11 (m , 4H), 2,47 - 2,67 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 2,62 (dt, 1H), 2,77 (d, 3H), 3,23 - 3,40 (m , 2H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,39 (br q, 1H).

Ví dụ 156

N,N-Dimetyl-4-{[(5RS)-3-oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}benzamit (triệt quang)



Axit 4-{[(5RS)-3-Oxo-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-2(3H)-yl]metyl}benzoic (triệt quang) (78,0 mg, 211 µmol) đầu tiên được nạp vào 2,5 ml diclometan, sau đó HATU (160 mg, 421 µmol), N,N-diisopropyletylamin (73

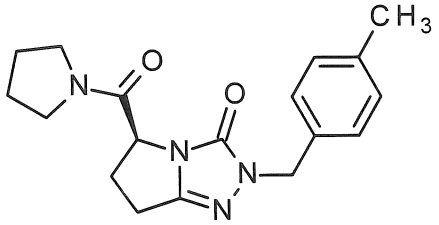
µl, 420 µmol) và dimetylamin, 2 M trong THF (126 µl, 252 µmol), được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trước tiên trong 4 giờ, sau đó qua cuối tuần. Dimetylamin, 2 M trong THF (105 µl, 210 µmol), được thêm tiếp vào và hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 54 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan/nước, được axit hóa bằng nước axit clohydric 1N và được chiết, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, sau đó các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được cô đặc, và dung môi còn lại được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong axetonitril/nước và được phân tách bằng HPLC điều chế (cột: Kromasil C18, 125x30mm, 10µm, rửa giải: axetonitril (B)/nước + 0,1% TFA (A), gradient: 0 phút 90% A, 6 phút 90% A, 18 phút 5%A, 20 phút 5%A, 21 phút 90%A, tốc độ dòng: 75ml/phút, phát hiện: 210nm). Bằng cách kết hợp các phân đoạn chứa sản phẩm và loại bỏ các dung môi trong áp suất giảm, 36,7 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,95 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,62 - 1,84 (m , 4H), 1,87 - 2,11 (m , 4H), 2,46 - 2,69 (m , 2H, một phần được che bởi tín hiệu dung môi), 2,90 (br s, 3H), 2,97 (br s, 3H), 3,26 (dt, 1H), 3,36 (dt, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H, một phần bị chồng lấn bởi tín hiệu của nước), 4,75 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,24 - 7,29 (m , 2H), 7,34 - 7,39 (m , 2H).

Ví dụ 157

(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân đối ảnh)



Axit (5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh) (50,0 mg, 183 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (2,2 ml) và diclometan (1,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (90,2 mg, 238 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (64 µl, 370 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (15,6 mg, 220 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt

độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 37 mg được hòa tan trong 1 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,20 ml; cột: Daicel Chiralpak® AD-H 5µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol: 30:70; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 23°C; Phát hiện UV: 220 nm]. 19 mg (31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,49 phút, e.e. = 99,9% [cột: Daicel Chiralcel® AD-3 3µm 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/i-propanol 1:1, 0,2% axit trifloaxetic, 1% nước; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm

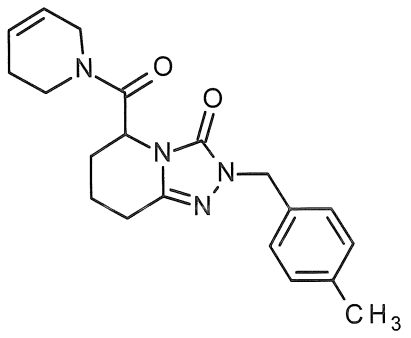
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,92), 0,008 (2,77), 1,781 (0,76), 1,798 (1,57), 1,816 (1,43), 1,832 (0,52), 1,887 (0,43), 1,903 (1,35), 1,919 (1,69), 1,936 (1,00), 2,274 (9,31), 2,327 (0,50), 2,366 (0,66), 2,377 (0,48), 2,388 (0,45), 2,524 (1,50), 2,670 (1,06), 2,685 (0,85), 2,693 (1,02), 2,706 (1,21), 2,715 (1,32), 2,748 (0,45), 2,755 (0,48), 2,786 (0,55), 2,808 (0,43), 3,291 (0,62), 3,309 (1,49), 3,328 (1,53), 3,345 (0,62), 3,396 (0,72), 3,403 (0,49), 3,414 (0,42), 3,421 (0,84), 3,438 (0,42), 3,527 (1,79), 3,646 (2,87), 3,663 (3,01), 3,688 (2,02), 3,705 (1,07), 4,698 (0,41), 4,736 (2,51), 4,748 (2,52), 4,897 (0,83), 4,905 (0,63), 4,919 (0,97), 4,925 (0,62), 7,137 (16,00).

Cấu hình (5S) được gán trên cơ sở sự minh họa cấu trúc tinh thể ví dụ 157.

Ví dụ 158

(5RS)-5-(3,6-Dihydropyridin-1(2H)-ylcarbonyl)-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



1,2,3,6-Tetrahydropyridin (8,3 mg, 0,10 mmol) đầu tiên được nạp vào lỗ của đĩa vi chuẩn độ 96 giếng, và axit (5RS)-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (28,7 mg, 0,10 mmol) và HATU (49,4 mg, 0,13 mmol), được hòa tan trong 0,8 ml DMF, được thêm vào. 50 µl 4-metylmorpholine được thêm vào, và đĩa vi chuẩn độ được nắp lại và lắc ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được phân tách bằng LC-MS điều chế.

(MS Thiết bị: Waters, HPLC Thiết bị: Waters (column Waters X-Bridge C18, 19 mm x 50 mm, 5 µm, chất rửa giải A: nước, chất rửa giải B: axetonitril (ULC) with gradient; tốc độ dòng: 38,5 ml/phút; chất điều chỉnh: nước amoniac 5%, tốc độ dòng: 1,5 ml/phút; Phát hiện UV: DAD; 210-400 nm)

hoặc:

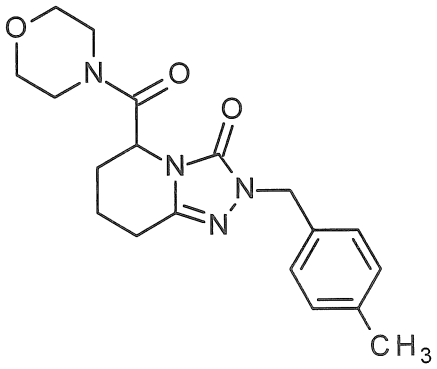
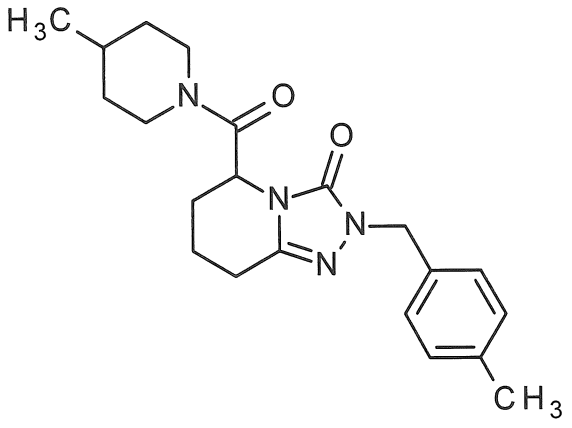
MS Thiết bị: Waters, HPLC Thiết bị: Waters (column Phenomenex Luna 5µ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, chất rửa giải A: nước, chất rửa giải B: axetonitril (ULC), with gradient; tốc độ dòng: 38,5 ml/phút; chất điều chỉnh: nước axit formic 10%, tốc độ dòng: 1,5 ml/phút; Phát hiện UV: DAD; 210-400 nm)

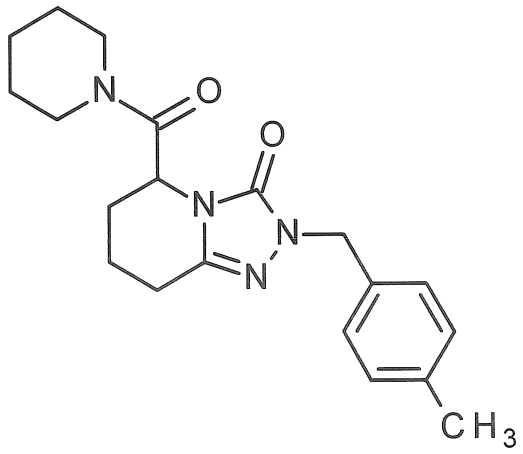
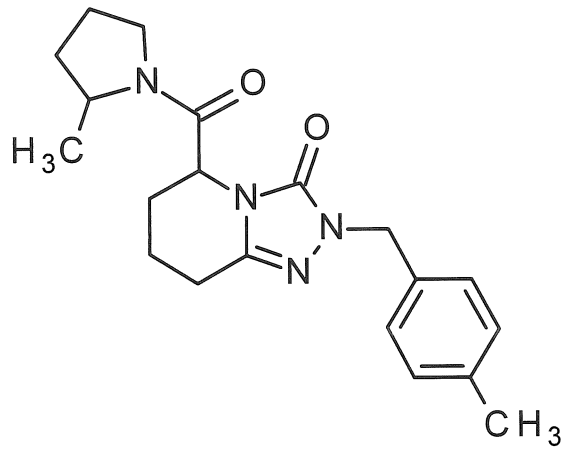
Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc bằng máy làm khô ly tâm. Phần còn lại của tất cả các phần sản phẩm được hòa tan trong tổng số 1,8 ml DMSO, được kết hợp và được cô đặc lại. Theo cách này, 19,8 mg (56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC/MS (Phương pháp 13): R_t = 0,95 phút, MS (ESIpos): m/z = 353 [M+H]+.

Tương tự như Ví dụ 158, các hợp chất ví dụ được thể hiện trong bảng 1 được điều chế.

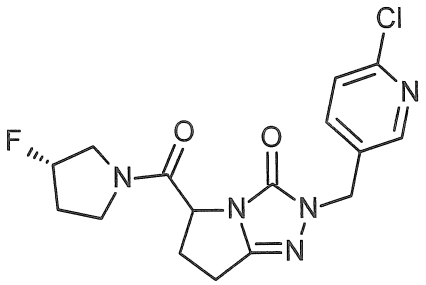
Bảng 1

Ví dụ	Tên IUPAC/cấu trúc (hiệu suất)	Dữ liệu phân tích
Ví dụ 159	(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)  (19,9 mg, 56% so với lý thuyết)	LC-MS (Phương pháp 13): R_t = 0,85 phút MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]+
Ví dụ 160	(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-[(4-metylpiperidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)  (19,9 mg, 54% so với lý thuyết)	LC-MS (Phương pháp 13): R_t = 1,02 phút MS (ESIpos): m /z = 369 [M +H]+

Ví dụ	Tên IUPAC/cấu trúc (hiệu suất)	Dữ liệu phân tích
Ví dụ 161	(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(piperidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)  (22,1 mg, 62% so với lý thuyết)	LC-MS (Phương pháp 13): R_t = 0,96 phút MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]+
Ví dụ 162	(5RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-[2(RS)-(2-metylpyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (4 chất đồng phân lập thể)  (19,4 mg, 55% so với lý thuyết)	LC-MS (Phương pháp 13): Rt = 0,95 phút MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]+

Ví dụ 163

(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, độ tinh khiết 78%, 199 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (29,9 mg, 238 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) và trietylamin (170 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Trietylamin (55 µl, 400 µmol), (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (12,5 mg, 99,3 µmol) và HATU (37,7 mg, 99,3 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy thêm 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 5,91 mg (8% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

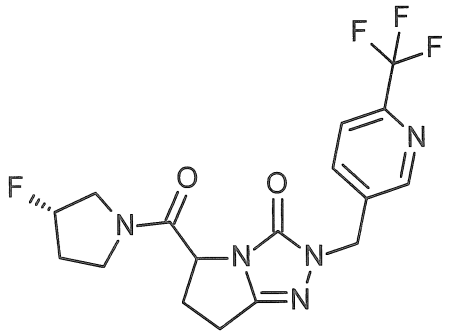
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,89), 0,008 (1,61), 2,100 (1,11), 2,115 (1,07), 2,137 (1,07), 2,147 (1,03), 2,161 (0,86), 2,217 (0,84), 2,234 (0,96), 2,264 (1,15), 2,288 (0,52), 2,301 (0,58), 2,307 (0,66), 2,319 (0,78), 2,326 (0,84), 2,334 (0,82), 2,342 (0,82), 2,349 (0,56), 2,357 (0,66), 2,367 (0,62), 2,375 (0,60), 2,383 (0,74), 2,390 (1,01), 2,396 (1,11), 2,403 (0,98), 2,411 (1,03), 2,420 (1,15), 2,430 (0,78), 2,441 (0,66), 2,450 (0,48), 2,671 (1,15), 2,690 (1,41), 2,711 (3,40), 2,719 (3,04), 2,731 (4,98), 2,743 (2,57), 2,752 (4,06), 2,771 (0,86), 2,785 (0,78), 2,792 (1,25), 2,806 (0,64), 2,817 (1,35), 2,825 (1,37), 2,838 (1,27), 2,848 (1,59), 2,859 (1,03), 2,870 (1,01), 2,881 (0,68), 3,342 (1,25), 3,369 (0,74), 3,384 (0,56), 3,393 (0,78), 3,419 (0,66), 3,428 (0,70), 3,468 (0,40), 3,482 (0,72), 3,491 (0,86), 3,516 (1,11), 3,525 (0,74), 3,563 (0,56), 3,573 (0,52), 3,600 (1,29), 3,624 (2,33), 3,646 (1,45), 3,664 (1,89), 3,669 (1,89), 3,685 (2,33), 3,700 (1,55), 3,710 (1,21), 3,726 (1,75), 3,758 (0,58), 3,790 (0,72), 3,832 (0,54), 3,840 (0,62), 3,927 (0,54),

3,935 (0,56), 3,966 (0,74), 3,988 (0,68), 4,013 (0,58), 4,885 (16,00), 4,901 (1,47), 4,939 (1,43), 4,946 (1,55), 4,961 (1,61), 4,967 (1,35), 5,001 (0,46), 5,008 (0,60), 5,018 (0,88), 5,024 (1,17), 5,039 (0,76), 5,045 (0,56), 5,277 (1,37), 5,363 (0,78), 5,372 (0,92), 5,410 (1,37), 5,504 (0,90), 7,511 (6,01), 7,531 (7,46), 7,722 (3,92), 7,743 (3,34), 8,325 (4,96), 8,330 (5,23).

Ví dụ 164

(5RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, 228 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,4 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (34,4 mg, 274 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) và trietylamin (190 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. HATU (113 mg, 297 µmol), (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (17,2 mg, 137 µmol) và trietylamin (190 µl, 1,4 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. HATU (113 mg, 297 µmol), (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (17,2 mg, 137 µmol) và trietylamin (190 µl, 1,4 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 39,4 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

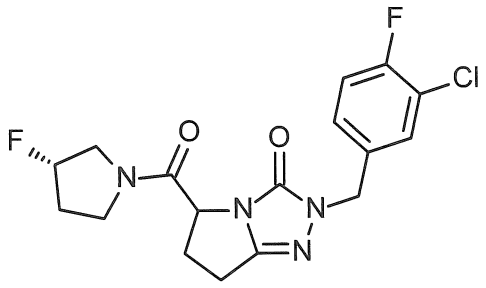
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,63 phút; MS (ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,09), 0,008 (1,78), 1,994 (0,41), 2,073 (0,50), 2,101 (1,23), 2,119 (1,08), 2,140 (1,10), 2,150 (1,06), 2,165 (0,94), 2,220 (0,88),

2,238 (1,01), 2,266 (1,21), 2,327 (0,97), 2,333 (0,76), 2,343 (0,61), 2,351 (0,76), 2,358 (0,67), 2,366 (1,12), 2,385 (0,86), 2,393 (0,90), 2,407 (1,42), 2,413 (1,23), 2,422 (0,97), 2,431 (1,21), 2,440 (0,76), 2,451 (0,58), 2,665 (0,68), 2,680 (1,14), 2,700 (1,42), 2,721 (3,08), 2,729 (3,64), 2,741 (5,50), 2,762 (3,84), 2,772 (1,50), 2,782 (1,32), 2,795 (0,92), 2,803 (1,51), 2,827 (1,32), 2,835 (1,30), 2,848 (1,23), 2,858 (1,50), 2,870 (0,94), 2,881 (0,88), 2,893 (0,59), 3,372 (1,39), 3,398 (1,01), 3,424 (0,68), 3,432 (0,72), 3,472 (0,70), 3,488 (0,86), 3,496 (1,10), 3,518 (1,44), 3,541 (0,49), 3,567 (0,92), 3,578 (0,83), 3,605 (2,02), 3,630 (2,74), 3,651 (1,28), 3,669 (1,78), 3,674 (1,66), 3,688 (2,11), 3,704 (1,37), 3,714 (1,06), 3,729 (1,77), 3,761 (0,50), 3,794 (0,61), 3,834 (0,47), 3,843 (0,50), 3,930 (0,45), 3,938 (0,49), 3,969 (0,88), 3,991 (1,12), 4,017 (0,81), 4,053 (0,47), 4,079 (0,56), 4,110 (0,45), 4,886 (0,94), 4,893 (1,03), 4,908 (1,06), 4,915 (0,92), 4,953 (1,19), 4,960 (1,32), 4,975 (1,41), 4,982 (1,23), 5,012 (16,00), 5,032 (1,64), 5,039 (2,07), 5,054 (1,35), 5,060 (0,95), 5,279 (1,44), 5,365 (0,95), 5,374 (0,94), 5,412 (1,44), 5,497 (0,92), 5,506 (0,90), 7,904 (2,50), 7,925 (10,38), 7,937 (6,31), 7,958 (1,66), 8,675 (6,00).

Ví dụ 165

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic axit (75,0 mg, độ tinh khiết 87%, 209 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,2 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (31,5 mg, 251 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) và trietylamin (180 µl, 1,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. (3S)-3-Flopyrolidin hydroclorua (15,8 mg, 126 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) và trietylamin (180 µl, 1,3 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: axetonitril/nước với 0,1% axit

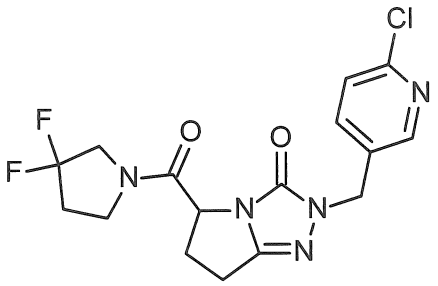
formic gradient). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 16,4 mg (20% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,37 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,85), -0,008 (16,00), 0,008 (13,87), 0,146 (1,80), 2,098 (0,73), 2,266 (0,79), 2,327 (1,91), 2,366 (1,63), 2,396 (0,90), 2,421 (0,84), 2,523 (4,55), 2,670 (1,57), 2,698 (0,90), 2,711 (1,91), 2,727 (2,19), 2,738 (3,59), 2,758 (2,64), 2,799 (0,90), 2,827 (0,95), 2,851 (1,07), 2,874 (0,67), 3,372 (0,79), 3,423 (0,51), 3,495 (0,62), 3,515 (0,90), 3,602 (1,29), 3,628 (1,68), 3,666 (1,07), 3,685 (1,35), 3,727 (4,55), 3,970 (0,56), 3,991 (0,67), 4,015 (0,56), 4,826 (7,92), 4,881 (0,79), 4,903 (0,73), 4,947 (0,79), 4,954 (0,79), 4,970 (0,84), 5,029 (1,01), 5,047 (0,79), 5,277 (0,90), 5,364 (0,56), 5,411 (0,90), 5,503 (0,56), 6,922 (0,45), 7,276 (1,96), 7,288 (1,74), 7,379 (2,86), 7,402 (4,38), 7,424 (2,13), 7,458 (2,19), 7,473 (2,19).

Ví dụ 166

(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



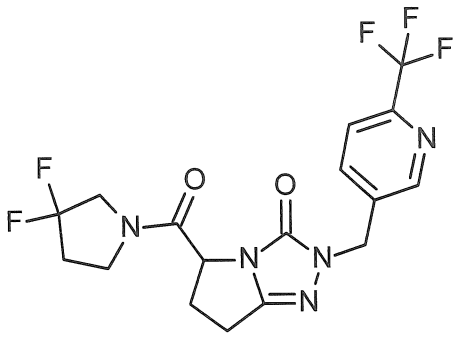
(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic axit (75,0 mg, độ tinh khiết 78%, 199 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (34,2 mg, 238 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) và trietylamin (170 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. 3,3-Diflopyrolidin hydroclorua (17,1 mg, 119 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) và trietylamin (55 µl, 400 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 21,2 mg (28% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,11 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,41), -0,008 (11,99), 0,008 (10,88), 0,146 (1,35), 2,327 (0,96), 2,366 (0,96), 2,391 (1,02), 2,412 (2,04), 2,424 (2,13), 2,440 (2,52), 2,450 (1,77), 2,459 (1,59), 2,523 (3,45), 2,561 (1,41), 2,578 (0,78), 2,596 (0,42), 2,669 (1,20), 2,675 (1,14), 2,686 (1,05), 2,694 (1,20), 2,716 (2,52), 2,736 (2,79), 2,743 (3,48), 2,751 (1,65), 2,777 (1,92), 2,791 (1,44), 2,820 (1,29), 2,842 (0,75), 3,550 (2,13), 3,569 (3,63), 3,588 (1,86), 3,682 (0,54), 3,699 (1,80), 3,729 (2,31), 3,744 (1,20), 3,763 (0,75), 3,774 (1,65), 3,808 (1,20), 3,895 (0,48), 3,925 (0,96), 3,962 (1,08), 3,976 (1,29), 3,995 (1,08), 4,002 (1,05), 4,021 (0,51), 4,230 (0,48), 4,259 (1,05), 4,291 (1,05), 4,886 (16,00), 4,927 (1,44), 4,934 (1,17), 4,948 (1,53), 5,011 (1,47), 5,018 (1,14), 5,032 (1,59), 5,039 (1,02), 7,510 (4,82), 7,531 (5,96), 7,718 (2,61), 7,723 (2,67), 7,739 (2,25), 7,744 (2,22), 8,324 (4,01), 8,329 (3,93).

Ví dụ 167

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



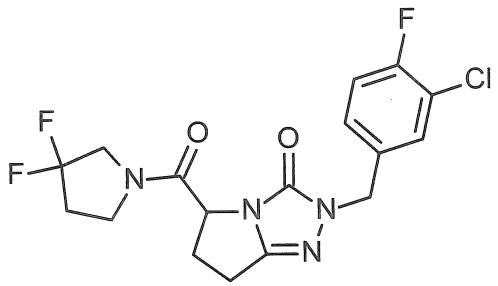
(5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic axit (75,0 mg, 228 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,4 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (39,4 mg, 274 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) và trietylamin (190 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. 3,3-Diflopyrolidin hydroclorua (19,7 mg, 137 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) và trietylamin (64 µl, 460 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 15,4 mg (16% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,30 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,95), -0,034 (0,54), -0,009 (16,00), 0,007 (14,34), 0,146 (1,95), 2,327 (1,41), 2,331 (1,16), 2,365 (1,04), 2,408 (0,83), 2,421 (1,16), 2,442 (1,16), 2,460 (1,33), 2,523 (3,69), 2,581 (0,46), 2,669 (1,53), 2,710 (1,08), 2,725 (1,08), 2,747 (1,20), 2,753 (1,37), 2,762 (0,79), 2,787 (0,83), 2,801 (0,58), 2,830 (0,50), 3,556 (0,75), 3,573 (1,41), 3,592 (0,66), 3,702 (0,75), 3,732 (0,87), 3,748 (0,46), 3,770 (0,33), 3,779 (0,62), 3,812 (0,50), 3,929 (0,37), 3,964 (0,46), 3,979 (0,46), 3,998 (0,41), 4,006 (0,41), 4,263 (0,46), 4,293 (0,46), 4,948 (0,46), 4,963 (0,66), 5,012 (5,68), 5,025 (0,79), 5,046 (0,62), 5,053 (0,50), 7,904 (0,75), 7,924 (3,07), 7,935 (1,82), 7,958 (0,54), 8,673 (2,03).

Ví dụ 168

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, độ tinh khiết 87%, 209 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,2 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (36,1 mg, 251 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) và trietylamin (180 µl, 1,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 64,0 mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

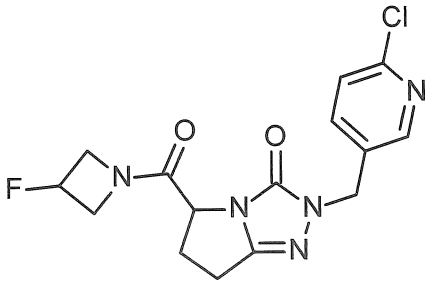
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,79 phút; MS (ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,35), 0,008 (10,27), 0,146 (1,18), 2,327 (2,69), 2,366 (2,86), 2,387 (1,85), 2,410 (3,37), 2,430 (3,54), 2,440 (3,87), 2,460 (2,86), 2,523 (9,60), 2,578 (1,85), 2,669 (3,03), 2,710 (3,54), 2,724 (3,87), 2,744 (5,56), 2,750 (5,73), 2,781 (3,71), 2,797 (2,53), 2,825 (2,02), 2,847 (1,35), 3,552 (3,37), 3,571 (5,73), 3,590 (3,03), 3,701 (3,20), 3,727 (7,58), 3,745 (1,85), 3,776 (2,69), 3,809 (2,02),

3,896 (0,67), 3,926 (1,52), 3,962 (2,02), 3,979 (2,02), 3,996 (1,68), 4,024 (0,84), 4,231 (0,84), 4,260 (1,68), 4,290 (1,68), 4,322 (0,51), 4,785 (1,01), 4,825 (16,00), 4,868 (0,84), 4,934 (1,85), 4,941 (1,85), 4,954 (2,36), 5,018 (2,36), 5,026 (1,68), 5,040 (2,36), 7,270 (3,20), 7,379 (5,22), 7,402 (7,24), 7,424 (3,87), 7,455 (3,87), 7,472 (3,87).

Ví dụ 169

(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, độ tinh khiết 78%, 199 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3-floazetidin hydroclorua (26,6 mg, 238 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) và trietylamin (170 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 3-Floazetidin hydroclorua (13,3 mg, 119 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) và trietylamin (55 µl, 400 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy thêm 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 15,4 mg (21% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

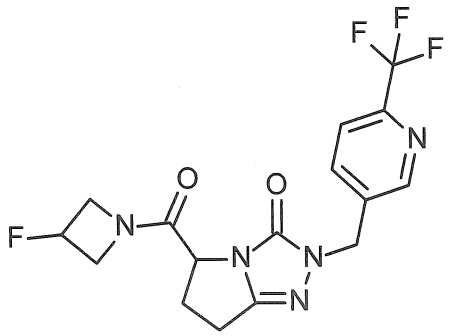
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 352 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,73), -0,008 (6,62), 0,008 (5,33), 0,146 (0,69), 2,328 (0,95), 2,367 (0,90), 2,390 (0,90), 2,422 (4,13), 2,453 (1,25), 2,524 (2,58), 2,670 (1,38), 2,675 (1,55), 2,690 (1,68), 2,723 (12,26), 3,724 (0,60), 3,929 (1,25), 3,962 (1,55), 3,995 (1,25), 4,024 (1,42), 4,193 (0,69), 4,207 (0,77), 4,225 (1,20), 4,253 (1,72), 4,277 (2,02), 4,293 (1,33), 4,310 (1,46), 4,321 (1,25), 4,343 (0,86), 4,429 (0,60), 4,455 (1,12), 4,489 (1,29), 4,514 (1,55), 4,544 (1,03), 4,557 (1,12), 4,582 (0,39), 4,664 (0,65), 4,679 (0,77), 4,695 (0,77), 4,719 (3,23), 4,731 (4,39), 4,757 (0,69), 4,834 (0,65), 4,877 (16,00), 4,917 (0,77), 5,093 (0,60), 5,343 (0,82), 5,350 (0,99), 5,358 (0,77), 5,374 (0,56),

5,390 (0,77), 5,398 (0,95), 5,486 (0,82), 5,493 (0,99), 5,500 (0,82), 5,532 (0,77), 5,540 (0,90), 7,495 (1,08), 7,506 (6,37), 7,516 (1,55), 7,526 (7,87), 7,720 (4,22), 7,741 (3,61), 8,326 (6,06).

Ví dụ 170

(5RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



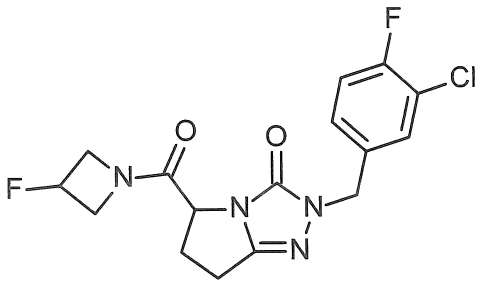
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, 228 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,4 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3-floazetidine hydroclorua (30,6 mg, 274 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) và trietylamin (190 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 5,30 mg (6% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 386 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,13), 0,008 (3,01), 2,328 (0,70), 2,366 (0,52), 2,405 (0,67), 2,432 (3,56), 2,464 (1,22), 2,523 (2,04), 2,670 (0,85), 2,734 (10,77), 3,729 (1,73), 3,938 (1,10), 3,966 (1,37), 3,999 (1,13), 4,028 (1,28), 4,200 (0,64), 4,215 (0,67), 4,230 (1,03), 4,257 (1,52), 4,284 (1,83), 4,296 (1,28), 4,314 (1,16), 4,326 (1,19), 4,348 (0,73), 4,434 (0,46), 4,459 (0,94), 4,494 (1,13), 4,518 (1,37), 4,547 (0,82), 4,561 (0,79), 4,669 (0,55), 4,684 (0,64), 4,746 (3,95), 4,960 (0,43), 5,003 (13,17), 5,043 (0,46), 5,352 (0,88), 5,392 (0,70), 5,400 (0,85), 5,495 (0,88), 5,503 (0,70), 5,543 (0,82), 5,754 (16,00), 7,899 (2,74), 7,919 (9,79), 7,934 (6,11), 7,955 (1,83), 8,674 (6,48).

Ví dụ 171

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



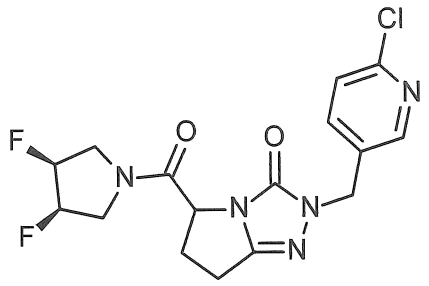
Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, độ tinh khiết 87%, 209 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,2 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3-floazetidine hydroclorua (28,0 mg, 251 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) và trietylamin (180 µl, 1,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. 3-Floazetidin hydroclorua (14,0 mg, 126 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) và trietylamin (180 µl, 1,3 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 31,2 mg (40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m /z = 369 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,75), -0,008 (16,00), 0,146 (1,81), 2,328 (1,81), 2,366 (1,17), 2,423 (4,50), 2,454 (1,58), 2,670 (1,99), 2,731 (14,31), 3,935 (1,46), 3,965 (1,87), 3,996 (1,46), 4,023 (1,87), 4,227 (1,46), 4,254 (2,10), 4,281 (2,57), 4,297 (1,69), 4,309 (1,75), 4,430 (0,70), 4,455 (1,34), 4,487 (1,58), 4,516 (1,81), 4,543 (1,11), 4,557 (1,05), 4,737 (4,96), 4,775 (1,40), 4,816 (12,67), 4,862 (0,93), 5,351 (1,23), 5,398 (1,11), 5,494 (1,11), 5,540 (1,05), 5,753 (1,69), 7,273 (3,62), 7,374 (5,26), 7,397 (7,82), 7,419 (3,68), 7,453 (4,67), 7,470 (4,67).

Ví dụ 172

(5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



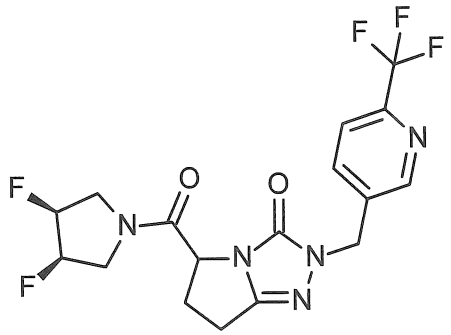
Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, độ tinh khiết 78%, 199 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (34,2 mg, 238 µmol), HATU (98,1 mg, 258 µmol) và trietylamin (170 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. HATU (98,1 mg, 258 µmol), trietylamin (55 µl, 400 µmol) và (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (17,1 mg, 119 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,7 mg (59% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,327 (0,78), 2,350 (0,62), 2,358 (0,83), 2,366 (1,14), 2,384 (1,04), 2,401 (1,27), 2,409 (1,25), 2,418 (1,33), 2,447 (1,17), 2,633 (0,44), 2,674 (1,90), 2,694 (2,26), 2,706 (1,74), 2,722 (2,89), 2,728 (4,29), 2,748 (5,23), 2,783 (2,50), 2,806 (2,06), 2,818 (1,01), 2,828 (1,61), 2,839 (1,27), 2,852 (0,60), 2,862 (0,96), 3,478 (1,04), 3,487 (0,99), 3,512 (1,46), 3,521 (1,59), 3,532 (1,30), 3,567 (1,27), 3,652 (1,35), 3,666 (1,72), 3,687 (1,67), 3,700 (1,87), 3,722 (1,51), 3,734 (0,83), 3,752 (1,27), 3,763 (0,88), 3,784 (0,62), 3,797 (0,62), 3,849 (0,47), 3,862 (0,52), 3,877 (0,94), 3,892 (1,17), 3,926 (1,67), 3,940 (1,40), 3,966 (0,88), 4,181 (0,68), 4,196 (0,78), 4,209 (0,70), 4,223 (1,27), 4,237 (0,81), 4,249 (0,73), 4,265 (0,68), 4,885 (16,00), 4,961 (1,80), 4,968 (1,93), 4,983 (3,69), 4,990 (3,17), 5,004 (2,24), 5,094 (0,60), 5,262 (1,04), 5,274 (1,07), 5,284 (1,04), 5,322 (0,96), 5,344 (0,81), 5,356 (0,86), 5,367 (0,86), 5,383 (0,91), 5,394 (0,96), 5,407 (1,09), 5,420 (1,01), 5,430 (0,99), 5,450 (0,94), 5,458 (0,78), 5,473 (0,86), 5,486 (0,88), 7,511 (5,36), 7,531 (6,56), 7,715 (2,39), 7,720 (4,14), 7,726 (2,60), 7,741 (3,54), 7,746 (2,13), 8,324 (5,18).

Ví dụ 173

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



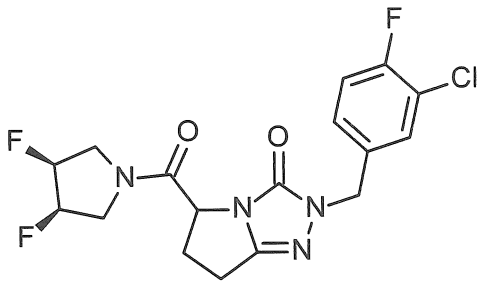
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, 228 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,4 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (39,4 mg, 274 µmol), HATU (113 mg, 297 µmol) và trietylamin (190 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 80,3 mg (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,65), -0,008 (6,58), 0,008 (5,20), 0,146 (0,66), 2,327 (0,78), 2,366 (0,98), 2,428 (0,72), 2,457 (0,73), 2,670 (0,88), 2,682 (0,76), 2,703 (1,20), 2,710 (0,90), 2,715 (0,88), 2,731 (1,59), 2,738 (2,23), 2,758 (2,66), 2,794 (1,35), 2,816 (1,01), 2,838 (0,82), 2,850 (0,69), 2,872 (0,50), 3,364 (16,00), 3,482 (0,98), 3,517 (0,94), 3,525 (0,95), 3,572 (0,75), 3,656 (0,69), 3,670 (0,91), 3,692 (0,87), 3,705 (1,00), 3,726 (0,82), 3,745 (0,44), 3,756 (0,65), 3,768 (0,51), 3,882 (0,50), 3,896 (0,60), 3,930 (0,79), 3,944 (0,72), 3,971 (0,44), 4,199 (0,44), 4,227 (0,66), 4,240 (0,41), 4,975 (0,98), 4,982 (1,03), 4,997 (2,25), 5,012 (8,25), 5,264 (0,53), 5,286 (0,56), 5,324 (0,51), 5,369 (0,44), 5,387 (0,44), 5,409 (0,54), 5,489 (0,48), 7,904 (1,09), 7,924 (4,96), 7,935 (3,27), 7,956 (0,75), 8,672 (3,24).

Ví dụ 174

(5RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (75,0 mg, độ tinh khiết 87%, 209 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,2 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (36,1 mg, 251 µmol), HATU (103 mg, 272 µmol) và trietylamin (180 µl, 1,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 62,9 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

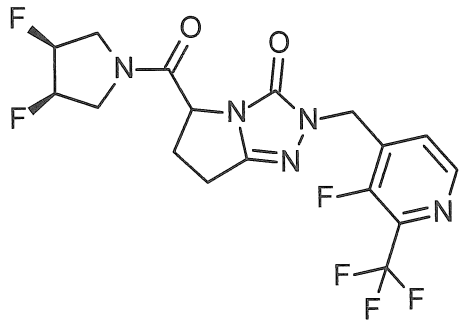
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,49), -0,008 (4,42), 0,008 (3,97), 0,146 (0,49), 2,073 (1,28), 2,328 (0,88), 2,351 (0,74), 2,359 (1,01), 2,366 (1,55), 2,378 (1,10), 2,384 (1,24), 2,396 (1,31), 2,402 (1,46), 2,410 (1,42), 2,418 (1,49), 2,435 (0,81), 2,446 (1,28), 2,455 (0,79), 2,524 (2,73), 2,642 (0,58), 2,664 (1,38), 2,670 (1,24), 2,683 (1,76), 2,703 (2,73), 2,713 (2,19), 2,730 (3,31), 2,736 (5,21), 2,745 (3,81), 2,755 (6,60), 2,766 (1,38), 2,773 (1,40), 2,789 (3,58), 2,803 (1,13), 2,810 (2,52), 2,822 (1,20), 2,832 (1,94), 2,844 (1,62), 2,856 (0,74), 2,866 (1,24), 3,480 (1,28), 3,490 (1,29), 3,514 (1,73), 3,523 (1,89), 3,532 (1,56), 3,570 (1,60), 3,655 (1,51), 3,668 (2,03), 3,689 (2,10), 3,703 (2,28), 3,711 (1,82), 3,727 (4,12), 3,738 (1,04), 3,744 (1,01), 3,755 (1,49), 3,766 (1,10), 3,787 (0,79), 3,801 (0,76), 3,851 (0,59), 3,866 (0,68), 3,880 (1,19), 3,894 (1,42), 3,929 (2,01), 3,943 (1,51), 3,968 (1,08), 4,184 (0,83), 4,198 (1,01), 4,212 (0,84), 4,225 (1,55), 4,239 (0,95), 4,252 (0,84), 4,267 (0,77), 4,785 (0,79), 4,826 (16,00), 4,868 (0,67), 4,969 (2,05), 4,977 (2,23), 4,991 (4,24), 4,998 (3,85), 5,011 (2,70), 5,018 (1,64), 5,252 (0,76), 5,261 (1,19), 5,274 (1,24), 5,284 (1,20), 5,323 (1,24), 5,332 (0,97), 5,346 (0,99), 5,355 (1,01), 5,368 (1,06), 5,384 (1,11), 5,395 (1,13), 5,408 (1,28), 5,422 (1,17), 5,445 (0,99), 5,451 (1,11), 5,461 (0,92), 5,475 (1,06), 5,489 (0,99), 5,498 (0,68), 7,247 (1,13), 7,252 (2,10),

7,258 (2,23), 7,264 (2,55), 7,269 (2,79), 7,274 (3,33), 7,280 (3,02), 7,286 (2,98), 7,291 (1,74), 7,380 (4,01), 7,402 (6,63), 7,425 (2,97), 7,455 (3,85), 7,473 (3,87), 8,385 (0,41).

Ví dụ 175

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (66,0 mg, 183 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,9 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (31,5 mg, 220 µmol), HATU (90,5 mg, 238 µmol) và trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HATU (90,5 mg, 238 µmol), trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) và (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (52,5 mg, 366 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 53,0 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

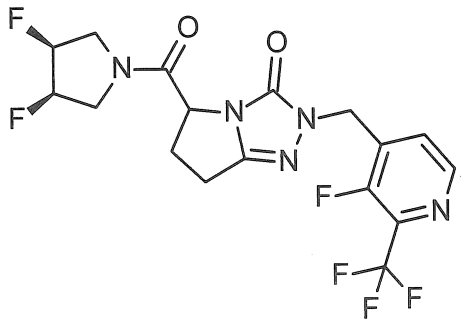
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,77), -0,008 (15,84), 0,008 (16,00), 0,146 (1,77), 0,854 (1,39), 1,236 (6,21), 1,410 (2,19), 2,327 (2,41), 2,366 (2,62), 2,438 (1,87), 2,670 (2,94), 2,700 (2,09), 2,710 (2,78), 2,719 (3,10), 2,732 (2,62), 2,755 (5,83), 2,775 (6,85), 2,808 (4,76), 2,827 (2,57), 2,850 (2,03), 2,862 (1,93), 2,884 (1,50), 3,487 (1,50), 3,530 (1,98), 3,578 (2,30), 3,675 (2,35), 3,695 (2,52), 3,707 (2,68), 3,730 (2,09), 3,772 (1,55), 3,793 (0,96), 3,805 (0,96), 3,886 (1,44), 3,900 (1,61), 3,936 (2,30), 3,973 (1,34), 4,198 (1,28), 4,225 (1,93), 4,239 (1,28), 4,991 (2,41), 4,999 (2,78), 5,014 (5,24),

5,020 (5,83), 5,035 (3,05), 5,062 (11,99), 5,073 (10,70), 5,113 (1,28), 5,288 (1,50), 5,388 (1,55), 7,607 (3,80), 7,620 (7,44), 7,632 (4,12), 8,573 (8,51), 8,585 (8,56), 10,193 (1,07).

Ví dụ 176

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 53 mg được hòa tan trong 3 ml axetonitril và 1 ml etanol (ấm); thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® AS-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 9,2 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 12,4 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

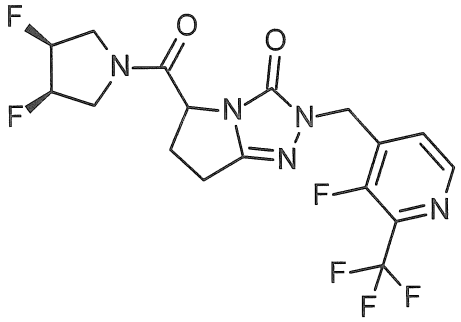
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,22 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (7,43), -0,059 (1,78), -0,045 (2,59), -0,029 (4,69), 0,019 (5,82), 0,146 (7,43), 1,238 (2,26), 2,328 (8,08), 2,365 (8,40), 2,425 (4,04), 2,433 (4,36), 2,559 (4,53), 2,670 (7,92), 2,709 (7,11), 2,731 (2,75), 2,753 (7,11), 2,775 (8,08), 2,805 (5,01), 2,825 (2,91), 2,848 (2,26), 3,524 (2,59), 3,580 (2,75), 3,673 (3,39), 3,694 (3,07), 3,708 (3,23), 3,716 (3,07), 3,726 (2,26), 3,760 (2,10), 3,896 (1,94), 3,934 (2,75), 3,980 (1,78), 4,224 (2,10), 4,998 (3,72), 5,017 (7,11), 5,035 (3,88), 5,063 (16,00), 5,114 (2,10), 5,277 (2,26), 5,326 (1,94), 5,373 (2,10), 5,397 (2,26), 5,411 (2,26), 5,454 (1,94), 7,606 (4,69), 7,619 (9,05), 7,631 (4,85), 8,572 (9,70), 8,583 (9,05).

Ví dụ 177

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 53 mg được hòa tan trong 3 ml axetonitril và 1 ml etanol (ấm); thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® AS-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 9,2 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 12,4 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

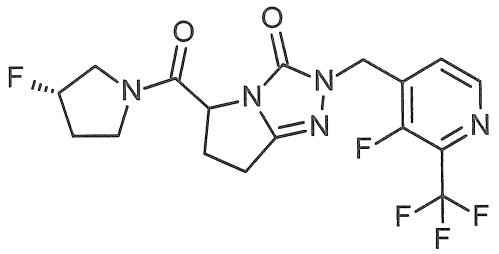
HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,86 phút, e.e. = 98% [cột: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,89), -0,027 (0,41), -0,025 (0,54), -0,022 (0,63), -0,019 (0,99), -0,016 (1,17), -0,015 (1,44), -0,008 (16,00), 0,008 (15,19), 0,014 (1,98), 0,016 (1,26), 0,019 (0,90), 0,021 (0,72), 0,024 (0,50), 0,030 (0,45), 0,146 (1,89), 2,327 (0,90), 2,332 (0,68), 2,366 (0,95), 2,523 (2,52), 2,560 (0,72), 2,669 (1,04), 2,710 (0,99), 2,718 (0,41), 2,755 (0,72), 2,775 (0,90), 2,808 (0,63), 5,021 (0,77), 5,036 (0,41), 5,063 (1,58), 5,072 (1,35), 7,607 (0,50), 7,620 (0,95), 7,632 (0,50), 8,572 (1,08), 8,585 (1,04).

Ví dụ 178

(5RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



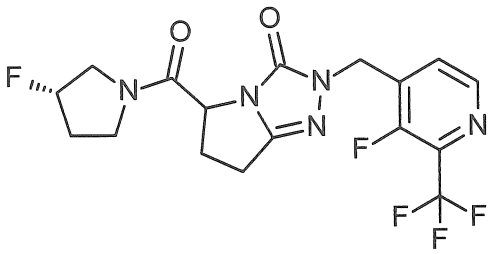
Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (66,0 mg, 182 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,9 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (27,5 mg, 219 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) và trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. (3S)-3-Flopyrolidin hydroclorua (13,7 mg, 109 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) và trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 60,9 mg (78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,93), 0,008 (7,50), 0,146 (0,99), 2,121 (2,67), 2,267 (2,36), 2,327 (3,16), 2,367 (3,29), 2,670 (2,60), 2,698 (2,11), 2,716 (2,91), 2,738 (6,08), 2,745 (5,95), 2,758 (9,67), 2,779 (6,82), 2,815 (2,48), 2,837 (2,36), 2,859 (2,17), 2,868 (2,85), 2,882 (2,29), 3,352 (2,29), 3,376 (1,43), 3,437 (1,18), 3,500 (1,80), 3,519 (2,17), 3,609 (3,04), 3,634 (4,16), 3,654 (2,60), 3,679 (3,47), 3,691 (3,53), 3,732 (3,04), 3,798 (1,18), 3,843 (0,99), 3,938 (1,05), 3,970 (1,49), 3,991 (1,61), 4,014 (0,93), 4,080 (0,81), 4,701 (1,12), 4,715 (0,99), 4,902 (2,05), 4,909 (2,11), 4,924 (2,29), 4,931 (1,80), 4,970 (2,42), 4,977 (2,60), 4,992 (2,79), 5,020 (2,11), 5,061 (15,01), 5,070 (16,00), 5,113 (1,55), 5,281 (2,42), 5,378 (1,74), 5,414 (2,42), 5,500 (1,55), 5,730 (0,68), 7,610 (5,40), 7,622 (9,67), 7,635 (5,21), 8,573 (11,22), 8,585 (10,60).

Ví dụ 179

(5RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân 1)



(5RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 60 mg được hòa tan trong 3 ml axetonitril và 1 ml etanol; thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® AS-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 10,7 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 15,6 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

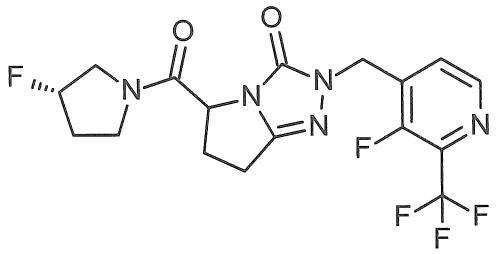
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,20 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,68 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,73), -0,008 (15,96), 0,008 (16,00), 0,146 (1,78), 1,100 (0,61), 1,118 (0,61), 1,235 (0,65), 2,104 (0,74), 2,155 (0,56), 2,257 (0,69), 2,327 (1,26), 2,366 (1,47), 2,396 (0,91), 2,417 (1,13), 2,441 (0,65), 2,523 (3,77), 2,665 (1,04), 2,670 (1,39), 2,698 (0,65), 2,710 (1,26), 2,746 (2,12), 2,758 (3,25), 2,764 (2,25), 2,775 (2,60), 2,792 (1,30), 2,814 (0,95), 2,844 (0,78), 2,866 (0,56), 3,345 (0,65), 3,356 (0,82), 3,375 (0,78), 3,386 (0,52), 3,403 (0,43), 3,477 (0,56), 3,502 (0,78), 3,520 (1,21), 3,545 (0,43), 3,572 (0,87), 3,586 (0,74), 3,609 (1,86), 3,635 (1,73), 3,700 (0,39), 3,722 (0,48), 3,969 (0,56), 3,991 (1,04), 4,017 (0,69), 4,058 (0,48), 4,083 (0,52), 4,111 (0,43), 5,023 (0,52), 5,071 (5,46), 5,116 (0,43), 5,278 (0,74), 5,367 (0,61), 5,412 (0,74), 5,498 (0,69), 7,610 (1,21), 7,623 (2,38), 7,635 (1,30), 8,574 (2,95), 8,586 (2,99).

Ví dụ 180

(5RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (chất đồng phân 2)



(5RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 60 mg được hòa tan trong 3 ml axetonitril và 1 ml etanol; thể tích nạp: Daicel Chiralpak® AS-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 10,7 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 15,6 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

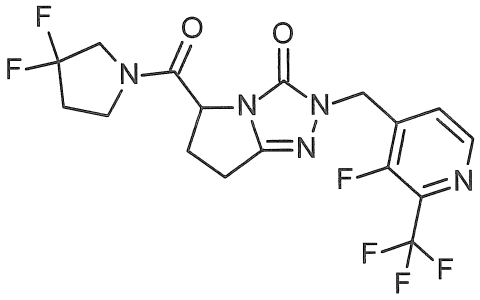
HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,51 phút, d.e. = 97,4% [cột: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,64), -0,008 (16,00), 0,008 (14,04), 0,146 (1,71), 0,858 (0,44), 1,100 (0,65), 1,118 (0,58), 1,236 (0,91), 1,984 (0,40), 2,010 (0,44), 2,118 (1,20), 2,146 (1,16), 2,215 (0,87), 2,237 (0,98), 2,266 (1,13), 2,327 (1,78), 2,337 (1,13), 2,344 (0,80), 2,354 (0,87), 2,366 (1,53), 2,410 (0,87), 2,433 (1,16), 2,441 (1,31), 2,451 (0,87), 2,463 (1,05), 2,523 (4,33), 2,670 (1,38), 2,674 (1,35), 2,697 (0,95), 2,710 (1,49), 2,716 (1,60), 2,738 (3,67), 2,748 (2,15), 2,759 (4,51), 2,771 (2,80), 2,779 (4,98), 2,818 (1,53), 2,828 (0,84), 2,838 (1,45), 2,847 (1,60), 2,859 (1,82), 2,869 (2,07), 2,882 (1,53), 2,891 (1,31), 2,904 (0,95), 3,333 (2,25), 3,352 (1,56), 3,361 (1,02), 3,379 (0,84), 3,393 (0,80), 3,401 (0,87), 3,428 (0,98), 3,436 (1,05), 3,499 (0,76), 3,525 (1,05), 3,534 (0,91), 3,630 (2,04), 3,655 (2,00), 3,679 (2,73), 3,690 (2,69), 3,706 (2,40), 3,716 (1,78), 3,732 (2,15), 3,739 (1,78), 3,769 (0,80), 3,800 (1,05), 3,844 (0,87), 3,866 (0,55), 3,875 (0,55), 3,931 (0,76), 3,939 (0,84), 3,962 (0,58), 4,902 (1,60), 4,909 (1,75), 4,924 (1,82), 4,931 (1,56), 4,970 (1,85), 4,977 (2,04), 4,992 (2,25), 4,998 (1,82), 5,018 (0,95), 5,061 (7,31), 5,071 (7,53), 5,113 (0,98), 5,282 (1,38), 5,377 (1,09), 5,415 (1,35), 5,510 (1,02), 7,609 (2,69), 7,622 (5,16), 7,635 (2,95), 8,573 (5,60), 8,585 (5,67).

Ví dụ 181

(5RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (66,0 mg, 182 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,9 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (31,4 mg, 219 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) và trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 3,3-Diflopyrolidin hydroclorua (15,7 mg, 109 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) và trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,9 mg (49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

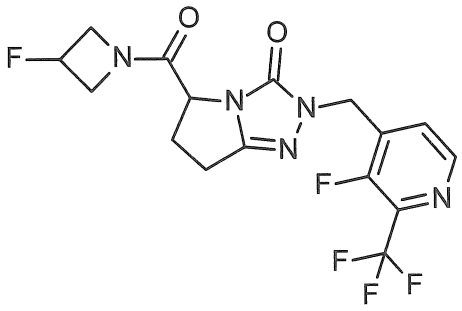
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,93), -0,008 (7,61), 0,008 (6,67), 0,146 (0,86), 1,410 (1,15), 2,328 (1,87), 2,366 (2,22), 2,392 (1,51), 2,411 (2,51), 2,432 (4,52), 2,440 (3,30), 2,451 (3,66), 2,461 (3,95), 2,469 (3,09), 2,524 (5,96), 2,565 (3,01), 2,583 (1,94), 2,600 (1,08), 2,670 (2,30), 2,694 (1,00), 2,701 (1,08), 2,711 (3,52), 2,720 (2,22), 2,733 (2,44), 2,742 (4,52), 2,749 (3,01), 2,760 (4,66), 2,765 (5,24), 2,771 (5,67), 2,779 (3,52), 2,804 (3,37), 2,813 (3,23), 2,818 (2,94), 2,842 (2,51), 2,864 (1,58), 3,559 (4,09), 3,578 (6,82), 3,597 (3,66), 3,673 (0,65), 3,692 (1,08), 3,708 (3,66), 3,740 (3,73), 3,752 (1,94), 3,782 (3,16), 3,816 (2,15), 3,849 (0,50), 3,904 (0,86), 3,934 (1,72), 3,963 (2,22), 3,973 (1,87), 3,982 (2,51), 4,001 (2,08), 4,007 (2,08), 4,027 (1,00), 4,233 (0,86), 4,262 (1,87), 4,293 (1,79), 4,324 (0,65), 4,957 (2,15), 4,965 (2,22), 4,978 (2,58), 5,021 (1,65),

5,042 (2,73), 5,049 (2,37), 5,063 (16,00), 5,073 (14,28), 5,115 (1,72), 7,610 (2,58), 7,621 (5,09), 7,632 (2,80), 8,572 (8,18), 8,584 (8,18).

Ví dụ 182

(5RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on (triệt quang)



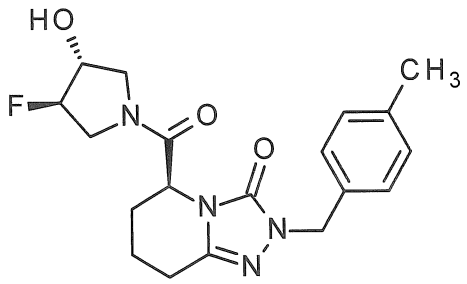
Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxylic (66,0 mg, 182 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,9 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3-floazetidin hydroclorua (24,4 mg, 219 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) và trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 3-Floazetidine hydroclorua (12,2 mg, 109 µmol), HATU (90,2 mg, 237 µmol) và trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 39,0 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 404 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,146 (0,43), 2,328 (1,09), 2,366 (0,75), 2,412 (1,14), 2,444 (4,98), 2,670 (1,11), 2,710 (1,84), 2,749 (16,00), 3,942 (1,73), 3,970 (2,16), 4,003 (1,75), 4,033 (2,11), 4,204 (0,91), 4,221 (1,02), 4,235 (1,70), 4,250 (1,86), 4,263 (2,36), 4,274 (2,30), 4,287 (2,57), 4,300 (2,39), 4,331 (1,86), 4,355 (1,09), 4,434 (0,70), 4,460 (1,45), 4,499 (1,61), 4,515 (2,30), 4,552 (1,16), 4,567 (1,16), 4,668 (0,77), 4,701 (1,64), 4,715 (2,16), 4,750 (4,27), 4,761 (5,57), 5,011 (1,55), 5,053 (11,95), 5,108 (1,18), 5,355 (1,34), 5,401 (1,20), 5,498 (1,27), 5,544 (1,23), 5,733 (0,75), 7,612 (4,61), 7,625 (8,73), 7,638 (4,84), 7,870 (0,66), 8,567 (9,82), 8,579 (9,68).

Ví dụ 183

(5S)-5-{[(3R,4R)-3-Flo-4-hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



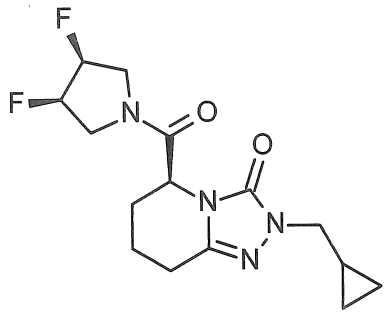
Axit (5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 327 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (161 mg, 425 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (280 µl, 1,6 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R,4R)-4-flopyrolidin-3-ol hydroclorua (55,6 mg, 393 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 27,0 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,05), 0,008 (0,98), 1,721 (0,88), 1,913 (0,46), 1,950 (0,66), 2,040 (0,52), 2,047 (0,53), 2,056 (0,46), 2,273 (16,00), 2,518 (1,63), 2,522 (1,63), 2,562 (0,77), 2,585 (1,21), 2,628 (0,44), 3,350 (0,47), 3,381 (0,72), 3,457 (0,51), 3,474 (0,47), 3,531 (0,80), 3,557 (0,57), 3,601 (0,59), 3,651 (0,61), 3,690 (1,43), 3,757 (0,46), 4,230 (0,42), 4,338 (0,47), 4,748 (5,25), 4,794 (0,41), 4,809 (0,78), 4,818 (0,72), 4,825 (0,49), 4,903 (0,56), 5,032 (0,53), 5,571 (0,87), 5,580 (0,87), 5,595 (0,49), 5,603 (0,47), 5,662 (0,68), 5,671 (0,71), 5,703 (0,94), 5,712 (0,92), 7,101 (0,88), 7,124 (13,88), 7,147 (0,89).

Ví dụ 184

(5S)-2-(Xyclopropylmetyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



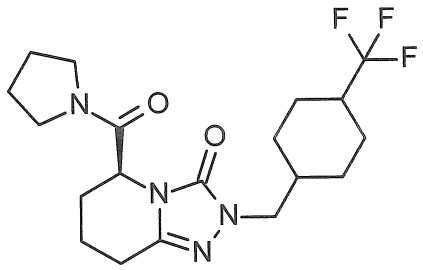
Trong argon: axit (5S)-2-(Xyclopropylmetyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (115 mg, 460 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (8,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (228 mg, 599 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (240 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (79,3 mg, 553 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, và phần còn lại được hòa tan với nước và axetonitril và được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 53,3 mg (35% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,261 (12,07), 0,267 (12,21), 0,273 (12,25), 0,437 (10,80), 0,455 (10,86), 1,058 (3,69), 1,715 (5,00), 1,724 (4,78), 1,901 (1,20), 1,936 (2,51), 1,975 (2,53), 1,996 (2,05), 2,005 (1,59), 2,023 (2,13), 2,031 (2,37), 2,040 (2,55), 2,047 (2,47), 2,057 (2,29), 2,067 (1,95), 2,074 (1,97), 2,082 (1,71), 2,328 (0,60), 2,351 (0,50), 2,366 (0,78), 2,567 (3,73), 2,578 (4,58), 2,602 (5,04), 2,612 (6,20), 2,625 (3,47), 2,655 (1,93), 2,669 (1,41), 2,709 (0,42), 3,418 (0,94), 3,454 (14,61), 3,471 (16,00), 3,497 (2,67), 3,510 (2,61), 3,521 (2,53), 3,531 (2,55), 3,540 (1,59), 3,554 (1,24), 3,563 (1,65), 3,604 (1,57), 3,617 (1,89), 3,637 (1,35), 3,651 (1,65), 3,660 (2,07), 3,674 (3,47), 3,690 (3,05), 3,708 (2,67), 3,723 (2,69), 3,740 (2,27), 3,752 (2,17), 3,772 (1,39), 3,786 (1,06), 3,854 (1,63), 3,895 (1,18), 3,921 (1,51), 3,935 (1,67), 3,949 (1,12), 3,969 (1,67), 3,984 (1,63), 3,998 (1,04), 4,013 (0,94), 4,119 (1,06), 4,133 (1,22), 4,147 (1,18), 4,161 (2,13), 4,175 (1,37), 4,189 (1,16), 4,204 (1,02), 4,729 (4,68), 4,741 (6,85), 4,752 (4,56), 5,248 (1,77), 5,259 (1,83), 5,269 (2,07), 5,279 (1,73), 5,290 (1,26), 5,323 (1,55), 5,331 (1,57), 5,344 (1,71), 5,358 (1,65), 5,368 (1,99), 5,381 (2,29), 5,392 (1,87), 5,401 (1,93), 5,434 (1,30), 5,466 (1,55), 5,474 (1,55), 5,487 (1,22), 5,753 (11,24).

Ví dụ 185

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[trans/cis-4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[cis/trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 2 chất đồng phân) (445 mg, 1,26 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (13 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, pyrolidin (120 µl, 1,5 mmol), HATU (621 mg, 1,63 mmol) và trietylamin (880 µl, 6,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 40mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 158 mg (31% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân) thu được.

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[trans/cis-4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 158 mg được hòa tan trong 15 ml metanol; thể tích nạp: 1 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 30 mm; rửa giải: carbon dioxit/etanol 70:30; tốc độ dòng: 80 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 56 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 54 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 0,85 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 70:30; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

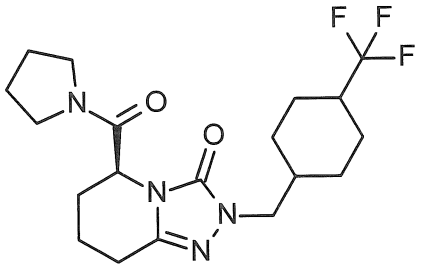
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,465 (2,98), 1,473 (3,40), 1,480 (3,84), 1,487 (4,67), 1,490 (4,53), 1,502 (2,02), 1,507 (1,91), 1,513 (1,33), 1,517 (1,11), 1,524 (1,67), 1,532 (1,52), 1,539 (1,17), 1,549 (1,06), 1,554 (0,73), 1,586 (1,97), 1,591 (2,58), 1,598

(2,08), 1,605 (1,53), 1,612 (1,40), 1,619 (0,96), 1,666 (0,68), 1,679 (0,82), 1,684 (0,90), 1,688 (0,91), 1,693 (0,73), 1,702 (0,78), 1,707 (1,03), 1,711 (1,20), 1,717 (1,36), 1,723 (1,20), 1,733 (0,80), 1,763 (0,70), 1,775 (3,05), 1,786 (5,27), 1,798 (4,12), 1,809 (1,20), 1,899 (1,02), 1,910 (3,13), 1,921 (4,16), 1,932 (2,69), 1,944 (0,83), 1,945 (0,83), 1,954 (0,68), 1,971 (0,80), 1,977 (1,36), 1,986 (1,26), 1,999 (0,71), 2,005 (0,80), 2,009 (0,82), 2,015 (1,00), 2,017 (0,86), 2,023 (0,93), 2,028 (1,06), 2,033 (0,95), 2,047 (0,72), 2,051 (1,08), 2,057 (1,44), 2,064 (1,42), 2,071 (1,20), 2,077 (0,81), 2,265 (0,75), 2,273 (0,73), 2,281 (0,74), 2,512 (0,95), 2,520 (0,72), 2,558 (1,03), 2,603 (1,01), 2,610 (1,93), 2,618 (1,12), 2,630 (0,67), 2,638 (1,12), 3,226 (0,77), 3,237 (1,55), 3,246 (1,41), 3,249 (1,09), 3,257 (2,33), 3,269 (1,10), 3,312 (1,21), 3,324 (2,53), 3,331 (1,48), 3,337 (16,00), 3,343 (1,86), 3,355 (0,76), 3,439 (0,82), 3,450 (1,78), 3,455 (1,23), 3,462 (1,08), 3,467 (2,08), 3,478 (0,95), 3,567 (0,52), 3,580 (0,64), 3,590 (4,31), 3,596 (3,89), 3,604 (4,32), 3,610 (3,99), 3,618 (1,89), 3,629 (0,84), 3,633 (0,57), 4,706 (1,96), 4,711 (2,09), 4,716 (2,32), 4,721 (1,86), 5,759 (13,81).

Ví dụ 186

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[trans/cis-4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[trans/cis-4-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 158 mg được hòa tan trong 15 ml metanol; thể tích nạp: 1 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 30 mm; rửa giải: cacbon dioxit/etanol 70:30; tốc độ dòng: 80 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: Sauk hi phân tách, 56 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 54 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

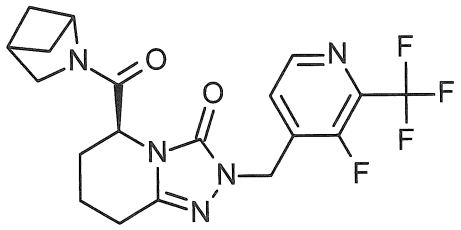
HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,84 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 70:30; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,957 (1,26), 0,991 (4,36), 1,023 (5,17), 1,043 (2,00), 1,053 (2,17), 1,147 (2,40), 1,155 (2,66), 1,179 (6,23), 1,186 (6,72), 1,211 (5,99), 1,218 (6,21), 1,243 (2,34), 1,621 (0,98), 1,637 (2,09), 1,647 (2,92), 1,681 (10,46), 1,693 (11,63), 1,706 (11,51), 1,747 (2,77), 1,765 (7,80), 1,782 (12,99), 1,799 (10,09), 1,817 (4,65), 1,832 (7,41), 1,863 (6,74), 1,885 (3,67), 1,902 (9,17), 1,918 (11,87), 1,935 (8,62), 1,952 (3,10), 1,960 (2,94), 1,971 (5,00), 1,983 (5,77), 1,995 (4,03), 2,010 (3,59), 2,020 (2,67), 2,035 (2,39), 2,045 (1,37), 2,057 (0,91), 2,070 (0,68), 2,152 (1,28), 2,160 (1,36), 2,182 (2,42), 2,192 (1,94), 2,204 (2,33), 2,235 (1,10), 2,568 (2,93), 2,588 (3,12), 2,600 (6,14), 2,612 (3,25), 2,629 (1,51), 2,642 (2,49), 2,653 (1,16), 3,212 (1,80), 3,229 (3,63), 3,242 (4,02), 3,258 (6,37), 3,275 (3,12), 3,325 (7,13), 3,343 (3,58), 3,355 (3,72), 3,373 (1,75), 3,390 (0,75), 3,407 (1,01), 3,427 (13,83), 3,443 (16,00), 3,468 (5,79), 3,485 (2,63), 3,578 (2,60), 3,595 (5,41), 3,603 (2,82), 3,611 (3,18), 3,619 (4,08), 3,636 (1,81), 4,682 (4,94), 4,692 (5,90), 4,697 (6,35), 4,706 (4,55), 5,754 (5,05).

Ví dụ 187

(5S)-5-(2-Azabixyclo[2,1,1]hex-2-ylcarbonyl)-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (126 mg, 319 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (157 mg, 414 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (560 µl, 3,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 10 phút, 2-(3-azabixyclo[2,1,1]hexan)axit trifloaxetic (75,4 mg, 382 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: axetonitril với gradient axit formic 0,1%). Các phân đoạn chứa

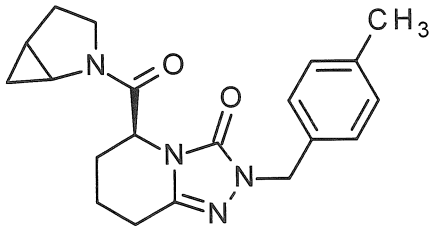
sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 23,6 mg (17% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 426 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,09), -0,008 (10,21), 0,008 (7,21), 0,146 (0,87), 0,942 (1,20), 0,958 (1,04), 1,216 (1,37), 1,233 (1,75), 1,241 (2,51), 1,259 (2,68), 1,305 (3,39), 1,323 (2,84), 1,331 (2,57), 1,357 (5,57), 1,368 (7,10), 1,379 (5,19), 1,405 (1,15), 1,658 (1,80), 1,757 (3,66), 1,768 (3,39), 1,825 (1,91), 1,866 (1,97), 1,932 (3,39), 2,041 (6,44), 2,270 (0,82), 2,327 (2,57), 2,366 (2,35), 2,523 (8,41), 2,558 (4,15), 2,573 (3,71), 2,587 (4,15), 2,608 (4,15), 2,620 (5,84), 2,634 (3,66), 2,665 (3,55), 2,669 (3,49), 2,710 (2,35), 2,861 (2,84), 2,870 (2,78), 2,951 (1,86), 3,234 (3,06), 3,258 (5,41), 3,518 (2,29), 3,538 (3,06), 3,630 (2,84), 3,649 (2,18), 4,557 (2,62), 4,575 (2,57), 4,650 (1,69), 4,665 (2,57), 4,681 (4,04), 4,697 (3,66), 4,912 (2,62), 4,920 (3,11), 4,928 (3,22), 4,935 (2,73), 5,050 (6,23), 5,070 (16,00), 7,128 (0,82), 7,547 (2,57), 7,560 (5,95), 7,574 (5,24), 7,589 (2,02), 8,383 (0,44), 8,564 (9,67), 8,576 (9,72).

Ví dụ 188

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (Chất đồng phân 1)



(5S)-5-[(cis)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 85 mg được hòa tan trong 5 ml etanol; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 20:80; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 32,5 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 38,2 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

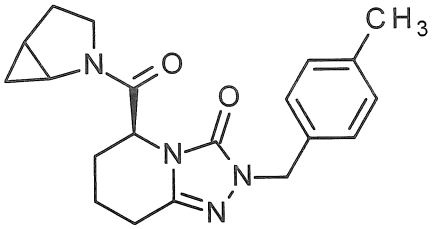
HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,02 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiraltrek® AY-3-3 µm 50 x 6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 20:80; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm]

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,615 (0,46), 0,622 (0,54), 0,629 (0,93), 0,635 (0,92), 0,641 (0,61), 0,648 (0,51), 0,809 (0,76), 0,817 (0,50), 0,823 (0,47), 0,831 (0,78), 1,567 (0,43), 1,572 (0,41), 1,588 (0,43), 1,714 (0,42), 1,738 (0,72), 1,752 (0,82), 1,767 (0,82), 1,772 (0,81), 1,788 (0,56), 1,876 (0,40), 1,884 (0,65), 1,892 (0,58), 1,907 (0,57), 1,914 (0,54), 2,006 (0,50), 2,019 (0,71), 2,027 (0,71), 2,039 (0,88), 2,047 (0,75), 2,055 (0,78), 2,062 (0,61), 2,072 (0,55), 2,085 (0,41), 2,147 (0,65), 2,273 (12,38), 2,521 (1,08), 2,563 (0,61), 2,575 (0,60), 2,585 (0,88), 2,597 (0,58), 2,956 (0,78), 2,965 (0,46), 2,978 (0,41), 2,987 (0,84), 3,697 (0,82), 3,703 (0,88), 3,712 (0,99), 3,718 (0,98), 3,729 (1,15), 3,755 (0,41), 4,754 (5,01), 5,069 (0,77), 5,077 (0,94), 5,085 (0,87), 5,092 (0,76), 7,105 (0,41), 7,127 (16,00), 7,149 (0,41).

Ví dụ 189

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (Chất đồng phân 2)



(5S)-5-[(cis)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 85 mg được hòa tan trong 5 ml etanol; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 20:80; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 32,5 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 38,2 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 5,66 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiraltrek® AY-3-3 µm 50 x 6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 20:80; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

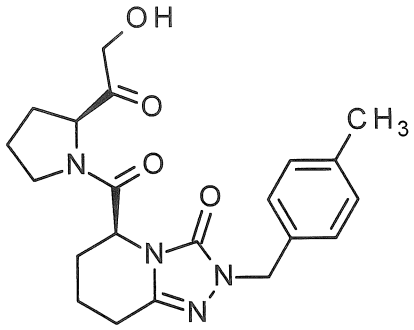
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,614 (0,50), 0,620 (0,50), 0,626 (0,41), 0,635 (0,65), 0,641 (0,60), 0,649 (1,02), 0,655 (1,00), 0,662 (0,63), 0,668 (0,58), 0,882 (0,78),

0,890 (0,52), 0,896 (0,49), 0,904 (0,80), 1,650 (0,44), 1,663 (0,49), 1,675 (0,55), 1,686 (0,65), 1,699 (0,66), 1,711 (0,49), 1,717 (0,46), 1,738 (0,71), 1,752 (1,01), 1,766 (0,91), 1,773 (0,80), 1,787 (0,63), 1,849 (0,41), 1,859 (0,77), 1,869 (0,51), 1,881 (0,53), 1,891 (0,53), 1,931 (0,50), 1,940 (0,52), 1,957 (0,47), 1,974 (0,44), 1,984 (0,56), 1,990 (0,56), 2,008 (0,63), 2,029 (0,60), 2,043 (0,80), 2,057 (0,46), 2,070 (0,43), 2,083 (0,41), 2,117 (0,70), 2,125 (0,46), 2,133 (0,56), 2,145 (0,56), 2,153 (0,61), 2,161 (0,55), 2,272 (15,63), 2,523 (0,89), 2,569 (0,89), 2,584 (1,31), 2,596 (0,68), 2,625 (0,46), 3,130 (0,70), 3,151 (1,03), 3,161 (0,58), 3,171 (0,50), 3,181 (0,88), 3,202 (0,43), 3,480 (0,51), 3,486 (0,56), 3,495 (0,90), 3,501 (0,87), 3,510 (0,57), 3,516 (0,48), 3,578 (0,46), 3,588 (0,49), 3,603 (0,58), 3,612 (0,61), 3,619 (0,51), 3,634 (0,43), 3,677 (0,56), 3,683 (0,53), 3,944 (0,41), 4,710 (0,44), 4,719 (0,51), 4,725 (0,68), 4,742 (5,01), 4,750 (1,90), 4,925 (0,82), 4,934 (0,96), 4,941 (1,03), 4,949 (0,79), 7,104 (0,56), 7,126 (16,00), 7,147 (0,61).

Ví dụ 190

(5S)-5-{[(2S)-2-Glycoloylpyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



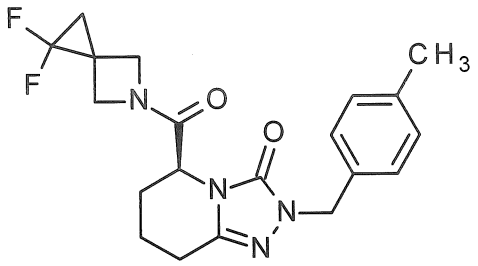
2-[(2S)-1-{[(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl]carbonyl}pyrolidin-2-yl]-2-oxoetyl axetat (124 mg, 282 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,5 ml) và nước (1,5 ml), và lithi hydroxit (16,9 mg, 706 µmol) được hòa tan trong nước được thêm vào. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với nước, nước axit clohydric 1N và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 11). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 21,7 mg (19% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,58), 0,008 (2,09), 1,569 (0,46), 1,595 (0,59), 1,606 (0,60), 1,632 (0,43), 1,697 (0,48), 1,715 (1,13), 1,730 (1,83), 1,746 (1,66), 1,753 (1,01), 1,762 (1,38), 1,778 (0,83), 1,892 (0,57), 1,910 (1,44), 1,922 (1,77), 1,927 (1,91), 1,939 (1,34), 1,945 (1,40), 2,036 (1,22), 2,047 (2,10), 2,058 (2,01), 2,123 (0,47), 2,140 (0,76), 2,161 (0,86), 2,172 (0,80), 2,193 (0,71), 2,269 (16,00), 2,467 (0,53), 2,523 (1,88), 2,559 (1,48), 2,573 (1,07), 2,601 (0,45), 3,540 (0,50), 3,558 (1,07), 3,565 (0,78), 3,575 (0,71), 3,582 (1,28), 3,600 (0,60), 3,740 (0,62), 3,756 (1,21), 3,765 (0,70), 3,773 (0,74), 3,781 (0,96), 3,797 (0,45), 4,153 (3,51), 4,170 (3,94), 4,559 (1,33), 4,573 (1,48), 4,580 (1,52), 4,595 (1,23), 4,731 (5,31), 4,735 (5,29), 4,808 (1,25), 4,820 (2,25), 4,831 (1,09), 5,177 (1,33), 5,192 (2,83), 5,207 (1,25), 7,090 (1,34), 7,112 (9,45), 7,118 (9,08), 7,125 (4,11), 7,139 (1,22).

Ví dụ 191

(5S)-5-[(1,1-Diflo-5-azaspiro[2,3]hex-5-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 174 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (4,0 ml) và DMF (7,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (85,8 mg, 226 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (42 µl, 240 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 1,1-diflo-5-azaspiro[2,3]hexan hydroclorua (32,5 mg, 209 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 22,0 mg (30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

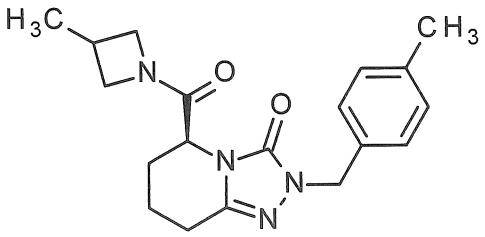
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 389 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,702 (1,18), 1,715 (1,79), 1,728 (1,34), 1,745 (0,60), 1,766 (1,06), 1,787 (1,43), 1,812 (1,15), 1,970 (0,63), 1,982 (0,82), 1,995 (0,85),

2,012 (0,82), 2,029 (0,80), 2,045 (0,53), 2,271 (12,65), 2,567 (1,06), 2,580 (1,02), 3,983 (0,66), 4,007 (1,20), 4,056 (1,17), 4,079 (0,63), 4,363 (0,81), 4,385 (0,86), 4,481 (0,52), 4,510 (0,93), 4,531 (1,39), 4,544 (0,53), 4,574 (0,46), 4,588 (0,69), 4,600 (0,40), 4,753 (5,83), 5,753 (0,46), 7,107 (0,42), 7,128 (16,00), 7,149 (0,45).

Ví dụ 192

(5S)-5-[(3-Metylazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (50,0 mg, 174 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (4,0 ml) và diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (85,8 mg, 226 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (79 µl, 450 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-metylazetidine hydroclorua (22,5 mg, 209 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 39,3 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

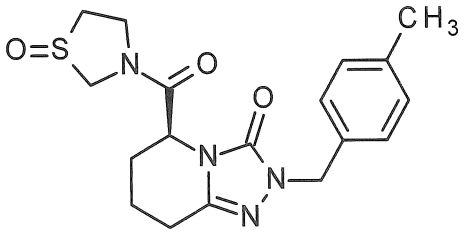
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,02 phút; MS (ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,45), 0,008 (0,43), 1,183 (4,30), 1,191 (4,27), 1,201 (4,62), 1,208 (4,13), 1,688 (1,31), 1,700 (1,87), 1,715 (1,47), 1,728 (0,65), 1,890 (0,48), 1,902 (0,53), 1,913 (0,79), 1,925 (0,90), 1,935 (0,57), 1,974 (0,74), 1,988 (0,69), 1,994 (0,69), 2,009 (0,68), 2,270 (14,75), 2,568 (1,78), 2,581 (0,90), 2,610 (0,61), 2,688 (0,48), 2,709 (0,62), 2,719 (0,54), 2,733 (0,45), 3,399 (0,56), 3,413 (0,56), 3,423 (0,61), 3,437 (0,57), 3,454 (0,58), 3,469 (0,59), 3,478 (0,65), 3,493 (0,60), 3,696 (0,54), 3,710 (0,60), 3,716 (0,64), 3,730 (0,55), 3,844 (0,53), 3,859 (0,61), 3,865 (0,65), 3,879 (0,56), 3,937 (0,60), 3,959 (0,95), 3,981 (0,54), 4,002 (0,61), 4,024 (0,99), 4,047 (0,54), 4,258 (0,58), 4,278 (1,15), 4,299 (0,52), 4,387 (0,55), 4,408 (1,09), 4,429 (0,52), 4,451

(0,63), 4,464 (1,38), 4,478 (1,38), 4,489 (0,61), 4,741 (6,73), 7,103 (0,54), 7,124 (16,00), 7,145 (0,55).

Ví dụ 193

(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-{[(1RS)-1-oxido-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-{[(1RS)-1-oxido-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 24,8 mg được hòa tan trong 1,5 ml etanol; thể tích nạp: 1,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: etanol; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 60°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 8,0 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 10 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

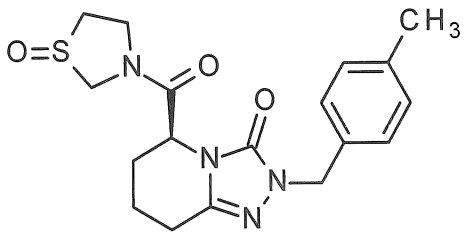
HPLC phân tích bất đối: R_t = 9,22 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: etanol; tốc độ dòng: 15 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,617 (0,54), 1,629 (0,55), 1,641 (0,49), 1,703 (0,50), 1,712 (0,48), 1,727 (0,47), 1,736 (0,52), 2,022 (1,00), 2,033 (1,04), 2,044 (0,82), 2,078 (0,73), 2,088 (0,68), 2,274 (16,00), 2,557 (0,73), 2,576 (0,73), 2,589 (1,02), 2,601 (0,86), 2,617 (0,53), 2,630 (0,43), 3,037 (0,51), 3,060 (1,07), 3,082 (1,14), 3,093 (0,85), 3,100 (0,84), 3,117 (0,44), 3,125 (0,49), 3,755 (0,42), 3,770 (0,42), 3,778 (0,77), 3,785 (0,54), 3,800 (0,46), 3,807 (0,42), 4,063 (0,41), 4,082 (0,56), 4,086 (0,53), 4,093 (0,44), 4,105 (0,47), 4,112 (0,48), 4,117 (0,44), 4,162 (0,48), 4,174 (0,85), 4,191 (0,74), 4,198 (0,79), 4,284 (0,75), 4,317 (0,90), 4,418 (1,33), 4,449 (1,48), 4,608 (0,60), 4,613 (0,60), 4,641 (0,49), 4,646 (0,50), 4,753 (7,88), 4,850 (0,71), 4,864 (1,03), 4,874 (0,71), 4,898 (0,46), 4,912 (0,61), 4,921 (0,44), 5,018 (0,94), 5,046 (0,85), 7,103 (0,85), 7,128 (12,94), 7,150 (1,01).

Ví dụ 194

(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-{[(1RS)-1-oxido-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-{[(1RS)-1-oxido-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 24.8 mg được hòa tan trong 1,5 ml etanol; thể tích nạp: 1,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: etanol; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 60°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 8,0 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 10 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

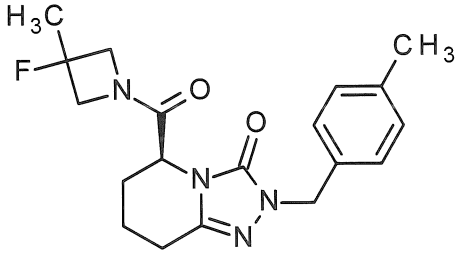
HPLC phân tích bất đối: R_t = 11,44 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: etanol; tốc độ dòng: 15 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,739 (0,77), 1,994 (1,34), 2,114 (0,42), 2,274 (16,00), 2,560 (1,09), 2,574 (0,86), 2,598 (1,53), 2,610 (0,98), 2,640 (0,61), 2,938 (0,54), 2,972 (0,59), 3,132 (0,43), 3,160 (0,56), 3,181 (0,77), 3,209 (0,40), 3,273 (0,59), 3,972 (1,19), 3,989 (1,18), 3,997 (1,06), 4,108 (0,72), 4,122 (0,72), 4,135 (0,43), 4,286 (0,52), 4,308 (0,71), 4,338 (1,47), 4,371 (1,58), 4,486 (1,01), 4,516 (1,12), 4,606 (1,00), 4,611 (0,98), 4,644 (0,79), 4,756 (6,31), 4,985 (1,16), 4,994 (1,28), 5,010 (0,98), 5,019 (1,39), 5,050 (0,71), 7,130 (14,05).

Ví dụ 195

(5S)-5-[(3-Flo-3-metylazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



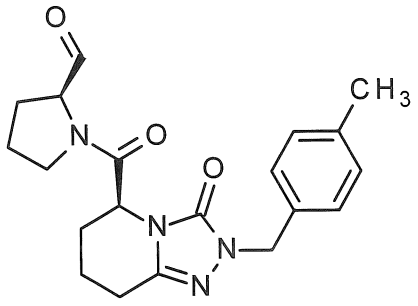
(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (50,0 mg, 174 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (2,0 ml) và N,N-diisopropyletylamin (79 µl, 450 µmol) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (85,8 mg, 226 µmol) và diclometan (1,0 ml) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-flo-3-metylazetidine hydroclorua (24,0 mg, 191 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 23,9 mg (38% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 359 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,569 (3,12), 1,577 (3,06), 1,624 (3,10), 1,632 (3,04), 1,712 (1,77), 1,941 (0,71), 2,011 (0,74), 2,024 (0,68), 2,271 (13,50), 2,577 (1,67), 2,620 (0,50), 3,933 (0,54), 3,951 (0,47), 3,980 (1,33), 3,998 (0,90), 4,028 (0,93), 4,043 (0,99), 4,068 (0,41), 4,253 (0,47), 4,301 (0,51), 4,337 (0,49), 4,389 (0,52), 4,403 (0,55), 4,424 (0,65), 4,448 (0,83), 4,474 (0,70), 4,503 (0,81), 4,519 (1,19), 4,533 (1,19), 4,748 (7,16), 7,126 (16,00).

Ví dụ 196

(2S)-1-{[(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl]carbonyl}pyrolidine-2-carbaldehyde



Oxalyl clorua (20 µl, 230 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (2 ml) và được làm lạnh đến -78°C. Sau đó, dung dịch dimetyl sulphoxit (36 µl, 500 µmol) và diclometan (1 ml) được thêm từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 15 phút. (5S)-5-{[(2S)-2-(Hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (77,8 mg, 210 µmol), được hòa tan

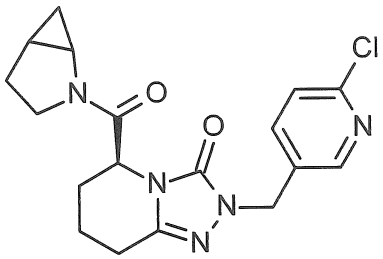
trong diclometan (2 ml), được thêm từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C thêm 60 phút. Trietylamin (150 µl, 1,1 mmol) pyridin được thêm từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở -78°C thêm 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được đưa đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua sắc kí cột (SiO_2; rửa giải: metanol/diclometan 10/90). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 48,9 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 369 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,81), 0,008 (2,35), 1,013 (0,57), 1,091 (0,63), 1,235 (0,83), 1,645 (0,74), 1,657 (0,74), 1,670 (0,86), 1,691 (0,85), 1,705 (0,93), 1,724 (0,92), 1,735 (1,12), 1,748 (1,29), 1,760 (1,25), 1,771 (1,10), 1,782 (0,89), 1,826 (0,52), 1,842 (0,89), 1,858 (1,06), 1,875 (1,07), 1,883 (1,06), 1,892 (1,32), 1,906 (1,40), 1,922 (1,29), 1,937 (1,22), 1,949 (1,42), 1,966 (1,33), 1,985 (1,17), 1,996 (1,25), 2,011 (1,16), 2,020 (1,35), 2,037 (1,48), 2,049 (1,29), 2,064 (1,15), 2,078 (1,20), 2,086 (1,68), 2,099 (1,92), 2,110 (1,86), 2,122 (0,92), 2,233 (0,40), 2,268 (16,00), 2,327 (0,42), 2,518 (2,56), 2,567 (1,27), 2,575 (1,43), 2,587 (1,83), 2,602 (1,80), 2,616 (0,59), 2,628 (0,66), 2,669 (0,42), 3,184 (1,05), 3,211 (1,19), 3,239 (0,57), 3,248 (0,79), 3,266 (1,32), 3,401 (0,42), 3,425 (0,46), 3,576 (0,44), 3,593 (0,86), 3,600 (0,69), 3,618 (1,06), 3,634 (0,49), 3,745 (0,60), 3,763 (0,86), 3,771 (0,74), 3,785 (0,64), 4,323 (0,62), 4,332 (0,73), 4,338 (1,13), 4,344 (0,76), 4,354 (0,60), 4,359 (0,59), 4,709 (0,52), 4,740 (9,55), 4,780 (0,79), 4,792 (0,69), 4,801 (0,52), 4,838 (1,16), 4,849 (1,96), 4,862 (0,99), 5,000 (0,52), 5,007 (0,50), 5,686 (0,85), 5,701 (0,80), 5,753 (1,65), 5,816 (0,77), 5,832 (0,74), 7,090 (1,40), 7,097 (1,38), 7,112 (9,05), 7,118 (13,08), 7,139 (1,38), 9,344 (3,27), 9,349 (3,19).

Ví dụ 197

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (68,0 mg, 220 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,7 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (109 mg, 286 µmol), (1RS,5SR)-2-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua (31,6 mg, 264 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 660 µmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 63,0 mg (77% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân).

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 63 mg được hòa tan trong 2 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® IF 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 20:80; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 15,3 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 17,2 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

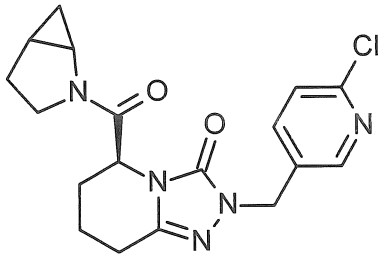
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,91 phút, d.e. > 99% [cột: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,50), -0,008 (13,97), 0,008 (12,20), 0,146 (1,59), 0,643 (2,92), 0,903 (2,39), 1,755 (2,56), 1,860 (1,94), 1,955 (2,03), 2,044 (2,30), 2,327 (3,18), 2,366 (2,65), 2,523 (9,72), 2,600 (3,54), 2,665 (2,30), 2,670 (3,09), 2,674 (2,56), 2,710 (2,39), 3,148 (2,56), 3,177 (2,56), 3,506 (2,39), 3,610 (1,59), 3,679 (1,50), 3,936 (1,33), 4,743 (1,50), 4,877 (16,00), 4,885 (8,66), 4,934 (2,39), 4,950 (2,74), 4,959 (2,21), 7,504 (6,63), 7,524 (8,49), 7,687 (3,71), 7,693 (5,04), 7,708 (2,74), 7,714 (3,89), 8,296 (5,04), 8,302 (6,72).

Ví dụ 198

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 63 mg được hòa tan trong 2 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® IF 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 20:80; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 15,3 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 17,2 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

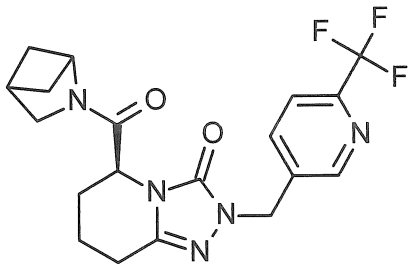
HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,28 phút, d.e. = 98% [cột: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,15 phút; MS (ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,33), -0,008 (16,00), 0,008 (9,33), 0,146 (1,24), 0,562 (0,89), 0,619 (2,22), 0,625 (2,49), 0,632 (4,00), 0,638 (3,91), 0,645 (2,58), 0,651 (2,13), 0,728 (0,80), 0,796 (1,69), 0,811 (3,38), 0,818 (2,22), 0,834 (3,38), 0,847 (1,60), 1,578 (2,04), 1,756 (3,91), 1,791 (2,93), 1,854 (1,42), 1,862 (1,51), 1,876 (2,13), 1,885 (2,76), 1,894 (2,31), 1,908 (2,22), 1,915 (2,13), 2,028 (3,11), 2,038 (3,02), 2,048 (3,38), 2,086 (1,69), 2,163 (2,58), 2,322 (1,69), 2,327 (2,22), 2,332 (1,69), 2,366 (2,04), 2,518 (12,36), 2,523 (11,82), 2,566 (4,18), 2,580 (3,29), 2,600 (4,09), 2,612 (2,76), 2,641 (1,60), 2,665 (1,87), 2,669 (2,31), 2,674 (1,69), 2,709 (2,13), 2,934 (1,51), 2,955 (3,38), 2,964 (2,04), 2,977 (1,78), 2,986 (3,56), 3,008 (1,42), 3,541 (1,24), 3,702 (4,09), 3,711 (4,80), 3,717 (4,18), 3,726 (4,71), 3,732 (5,24), 3,757 (1,87), 3,764 (1,69), 3,802 (0,98), 4,653 (1,07), 4,850 (1,33), 4,882 (7,20), 4,890 (14,22), 4,896 (13,07), 4,936 (1,07), 5,087 (3,38), 5,094 (4,09), 5,102 (3,73), 5,110 (3,20), 7,505 (7,20), 7,525 (8,98), 7,690 (5,96), 7,697 (5,87), 7,711 (4,98), 7,717 (4,80), 8,300 (6,76), 8,306 (6,49).

Ví dụ 199

(5S)-5-(2-Azabixyclo[2,1,1]hex-2-ylcarbonyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



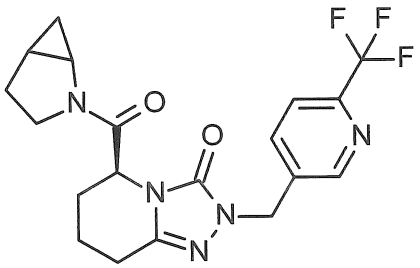
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (112 mg, 327 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (161 mg, 425 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (570 µl, 3,3 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 10 phút, 2-(3-azabixyclo[2,1,1]hexan)axit trifloaxetic (77,4 mg, 393 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 24,2 mg (18% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,67), 0,008 (3,09), 1,223 (0,73), 1,241 (0,84), 1,249 (1,36), 1,267 (1,47), 1,304 (1,61), 1,321 (1,54), 1,330 (1,47), 1,355 (3,02), 1,369 (4,75), 1,383 (2,69), 1,410 (1,26), 1,647 (0,82), 1,744 (1,96), 1,758 (1,82), 1,815 (0,96), 1,856 (1,05), 1,931 (1,87), 2,036 (3,56), 2,072 (0,98), 2,327 (0,98), 2,366 (0,98), 2,558 (3,13), 2,571 (2,48), 2,593 (2,60), 2,605 (3,58), 2,618 (2,08), 2,635 (0,84), 2,647 (1,24), 2,669 (1,26), 2,710 (1,15), 2,861 (1,59), 2,869 (1,57), 2,877 (1,64), 2,932 (1,01), 2,949 (1,05), 3,228 (1,66), 3,252 (2,90), 3,514 (1,43), 3,534 (1,87), 3,634 (1,78), 3,654 (1,26), 4,555 (1,47), 4,573 (1,50), 4,636 (1,03), 4,651 (1,47), 4,663 (1,10), 4,676 (2,08), 4,693 (2,01), 4,896 (1,50), 4,904 (1,78), 4,911 (1,80), 4,919 (1,47), 4,966 (0,73), 5,001 (7,72), 5,018 (5,08), 5,059 (0,70), 7,913 (16,00), 8,645 (5,01).

Ví dụ 200

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (251 mg, 733 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (12 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (362 mg, 953 µmol), (1R,5S)-2-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua (105 mg, 880 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (380 µl, 2,2 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HATU (279 mg, 733 µmol), (1RS,5SR)-2-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua (88 mg, 733 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (127 µl, 1,7 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy thêm 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 54,0 mg (18% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân).

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 54 mg được hòa tan trong 20 ml metanol; thể tích nạp: 1 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: cacbon dioxit/metanol 80:20; tốc độ dòng: 80 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 20,2 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 21,3 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 5,41 phút, d.e. > 99,5% [cột: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/metanol 80:20; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

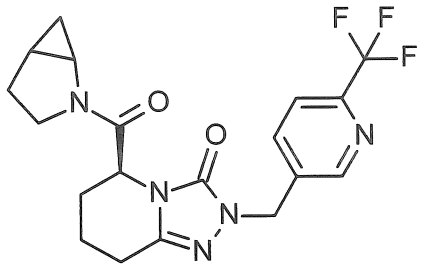
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,66), -0,008 (5,58), 0,008 (5,50), 0,146 (0,59), 0,630 (1,98), 0,637 (1,98), 0,644 (2,57), 0,650 (2,13), 0,657 (1,32), 0,663 (1,17), 0,691 (0,81), 0,711 (0,81), 0,870 (0,81), 0,884 (1,61), 0,906 (1,69), 0,920 (0,73), 1,567

(0,66), 1,651 (0,95), 1,773 (2,13), 1,839 (0,73), 1,862 (1,54), 1,871 (0,95), 1,885 (0,88), 1,894 (0,81), 1,958 (1,47), 1,976 (1,32), 2,029 (1,17), 2,062 (1,83), 2,154 (1,10), 2,323 (1,03), 2,327 (1,39), 2,332 (1,10), 2,366 (1,03), 2,523 (5,43), 2,567 (2,06), 2,578 (1,83), 2,593 (1,98), 2,610 (2,79), 2,651 (1,03), 2,665 (1,47), 2,670 (1,76), 2,674 (1,25), 2,710 (1,17), 3,132 (1,32), 3,152 (1,76), 3,162 (1,69), 3,172 (0,95), 3,183 (1,98), 3,203 (0,81), 3,491 (1,10), 3,497 (1,25), 3,506 (1,91), 3,521 (1,25), 3,584 (1,03), 3,593 (1,10), 3,609 (1,25), 3,619 (1,32), 3,624 (1,10), 3,641 (0,95), 3,649 (0,81), 3,677 (0,73), 3,687 (1,25), 3,693 (1,17), 3,703 (0,73), 3,920 (0,51), 3,943 (0,88), 3,970 (0,51), 4,761 (1,17), 4,769 (0,81), 4,951 (1,69), 4,959 (2,06), 4,965 (2,20), 4,974 (1,76), 5,004 (9,69), 7,908 (10,94), 7,912 (16,00), 8,642 (3,82).

Ví dụ 201

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 54 mg được hòa tan trong 20 ml metanol; thể tích nạp: 1 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: cacbon dioxit/metanol 80:20; tốc độ dòng: 80 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 20,2 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 21,3 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 6,82 phút, d.e. > 99,5% [cột: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/metanol 80:20; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

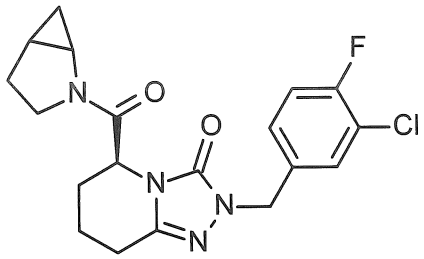
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,51), -0,008 (4,45), 0,008 (4,11), 0,146 (0,51), 0,559 (0,56), 0,625 (1,18), 0,630 (1,41), 0,638 (2,42), 0,644 (2,42), 0,651 (1,63),

0,657 (1,30), 0,731 (0,45), 0,751 (0,51), 0,803 (0,96), 0,816 (2,03), 0,838 (2,03), 0,852 (0,96), 1,579 (1,18), 1,745 (1,35), 1,759 (2,37), 1,773 (2,42), 1,794 (2,03), 1,865 (0,90), 1,879 (1,01), 1,889 (1,69), 1,896 (1,35), 1,911 (1,30), 1,918 (1,18), 1,992 (0,90), 2,031 (1,80), 2,039 (1,58), 2,047 (1,58), 2,059 (1,75), 2,185 (1,52), 2,220 (0,90), 2,327 (1,13), 2,332 (0,85), 2,366 (0,79), 2,523 (4,39), 2,563 (2,37), 2,576 (2,03), 2,590 (1,80), 2,609 (2,42), 2,622 (1,63), 2,650 (0,96), 2,665 (1,35), 2,670 (1,41), 2,674 (1,01), 2,710 (0,90), 2,938 (0,90), 2,960 (2,08), 2,970 (1,24), 2,982 (1,01), 2,992 (2,14), 3,014 (0,85), 3,241 (0,51), 3,548 (0,73), 3,554 (0,73), 3,709 (2,42), 3,718 (2,93), 3,725 (2,54), 3,733 (2,76), 3,740 (3,21), 3,764 (1,13), 3,808 (0,51), 4,675 (0,68), 4,975 (0,90), 5,015 (7,21), 5,026 (6,42), 5,067 (0,90), 5,105 (2,03), 5,112 (2,48), 5,120 (2,31), 5,128 (1,97), 7,912 (15,94), 7,915 (16,00), 8,646 (5,41).

Ví dụ 202

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (533 mg, 1,64 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (809 mg, 2,13 mmol), (1RS,5SR)-2-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua (235 mg, 1,96 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (860 µl, 4,9 mmol) được thêm vào. HATU (622 mg, 1,64 mmol), (1RS,5SR)-2-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua (196 mg, 1,63 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (287 µl, 1,6 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy thêm 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 112 mg (18% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân).

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 112 mg được hòa tan trong 2 ml etanol; thể tích nạp: 0,35

ml; cột: Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 42,1 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 63,6 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

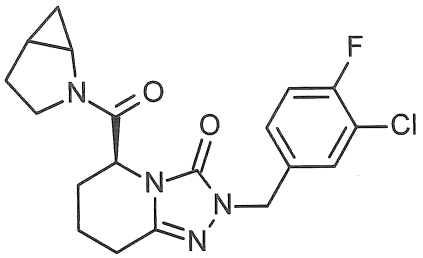
HPLC phân tích bất đối: R_t = 7,43 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,49 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,75), -0,008 (6,67), 0,008 (5,91), 0,146 (0,75), 0,626 (1,68), 0,633 (2,55), 0,639 (2,55), 0,646 (3,07), 0,652 (3,01), 0,659 (1,86), 0,665 (1,62), 0,676 (0,75), 0,693 (1,22), 0,713 (1,22), 0,727 (0,52), 0,870 (1,16), 0,885 (2,26), 0,892 (1,51), 0,906 (2,38), 0,920 (0,99), 1,548 (0,81), 1,569 (0,99), 1,583 (0,87), 1,657 (1,45), 1,692 (1,51), 1,711 (1,39), 1,756 (3,19), 1,770 (2,84), 1,791 (2,09), 1,830 (0,99), 1,840 (1,04), 1,851 (1,16), 1,861 (2,26), 1,871 (1,51), 1,882 (1,45), 1,893 (1,33), 1,946 (1,68), 1,955 (2,09), 1,988 (1,51), 2,008 (1,91), 2,025 (1,51), 2,051 (2,55), 2,059 (2,43), 2,085 (1,22), 2,131 (1,57), 2,139 (1,39), 2,148 (1,62), 2,159 (1,57), 2,168 (1,45), 2,328 (1,04), 2,366 (0,87), 2,523 (4,52), 2,564 (2,61), 2,575 (2,38), 2,591 (2,67), 2,606 (4,00), 2,619 (2,09), 2,635 (0,99), 2,648 (1,51), 2,665 (1,16), 2,670 (1,28), 2,710 (0,93), 3,106 (0,46), 3,131 (2,09), 3,151 (2,96), 3,161 (1,91), 3,172 (1,39), 3,182 (2,67), 3,202 (1,28), 3,483 (1,57), 3,489 (1,74), 3,499 (2,72), 3,504 (2,67), 3,514 (1,74), 3,519 (1,45), 3,582 (1,33), 3,591 (1,45), 3,607 (1,74), 3,616 (1,86), 3,622 (1,57), 3,638 (1,28), 3,648 (1,16), 3,664 (0,81), 3,670 (0,93), 3,680 (1,74), 3,686 (1,62), 3,696 (0,93), 3,918 (0,70), 3,944 (1,28), 3,967 (0,64), 4,736 (1,16), 4,751 (1,68), 4,760 (1,16), 4,817 (16,00), 4,825 (9,39), 4,942 (2,43), 4,950 (2,84), 4,957 (3,01), 4,966 (2,32), 7,228 (2,03), 7,234 (2,20), 7,243 (2,67), 7,248 (3,01), 7,255 (2,84), 7,260 (2,61), 7,372 (5,62), 7,395 (7,59), 7,417 (4,35), 7,435 (3,71), 7,453 (3,71).

Ví dụ 203

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-(3-clo-4-flobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 112 mg được hòa tan trong 2 ml etanol; thể tích nạp: 0,35 ml; cột: Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 42,1 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 63,6 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 10,06 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

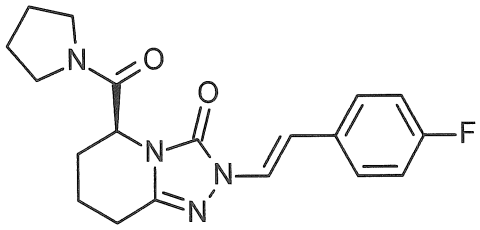
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (4,82), 0,008 (3,02), 0,564 (0,72), 0,577 (0,47), 0,619 (1,70), 0,625 (1,95), 0,632 (3,12), 0,638 (3,02), 0,645 (2,02), 0,651 (1,67), 0,729 (0,60), 0,750 (0,60), 0,798 (1,29), 0,813 (2,58), 0,820 (1,70), 0,826 (1,61), 0,834 (2,55), 0,848 (1,13), 1,554 (1,32), 1,567 (1,48), 1,575 (1,42), 1,590 (1,51), 1,726 (1,32), 1,741 (2,27), 1,755 (3,06), 1,770 (2,93), 1,776 (2,83), 1,791 (2,30), 1,806 (0,94), 1,855 (1,07), 1,862 (1,20), 1,877 (1,45), 1,886 (2,14), 1,894 (1,83), 1,909 (1,83), 1,915 (1,73), 1,973 (0,57), 1,994 (1,10), 2,007 (1,39), 2,018 (2,30), 2,026 (2,30), 2,032 (2,30), 2,041 (2,39), 2,053 (2,61), 2,061 (2,39), 2,084 (1,39), 2,099 (1,01), 2,161 (2,08), 2,195 (1,20), 2,328 (0,60), 2,366 (0,54), 2,524 (3,59), 2,559 (2,80), 2,572 (2,46), 2,586 (2,14), 2,597 (2,14), 2,606 (2,93), 2,619 (1,98), 2,638 (0,88), 2,647 (1,07), 2,661 (0,82), 2,670 (0,69), 2,710 (0,50), 2,935 (1,23), 2,957 (2,65), 2,966 (1,57), 2,979 (1,45), 2,989 (2,77), 3,010 (1,13), 3,243 (0,76), 3,528 (0,47), 3,534 (0,50), 3,544 (0,88), 3,549 (0,85), 3,559 (0,47), 3,705 (2,93), 3,714 (3,46), 3,721 (3,31), 3,733 (3,69), 3,758 (1,42), 3,765 (1,23), 3,778 (0,44), 3,805 (0,66), 4,649 (0,69), 4,658 (0,79), 4,664 (0,82), 4,674 (0,60), 4,821 (4,98), 4,833 (16,00), 5,093 (2,68), 5,100 (3,18), 5,108 (2,87), 5,115 (2,46), 7,226 (2,02), 7,232

(2,11), 7,238 (2,20), 7,244 (2,52), 7,248 (2,83), 7,253 (2,68), 7,260 (2,52), 7,265 (2,14), 7,372 (4,63), 7,396 (6,17), 7,417 (3,62), 7,437 (3,94), 7,442 (3,75), 7,455 (3,87), 7,460 (3,53).

Ví dụ 204

(5S)-2-[(E)-2-(4-Flophenyl)vinyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(E)-2-(4-Flophenyl)vinyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (195 mg, 643 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (6,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (317 mg, 836 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (560 µl, 3,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (64 µl, 770 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 40mm; rửa giải: axetonitril với gradient axit formic 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 68,5 mg (30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

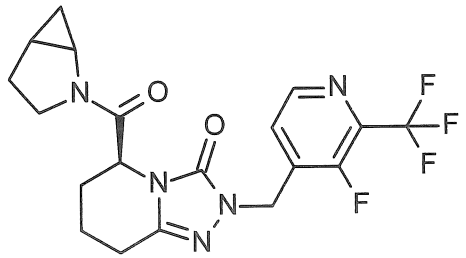
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,95), -0,008 (8,77), 0,008 (8,91), 0,146 (1,02), 1,288 (0,66), 1,732 (1,97), 1,743 (1,83), 1,768 (4,16), 1,783 (8,84), 1,800 (12,20), 1,817 (9,42), 1,832 (3,00), 1,893 (1,17), 1,905 (2,63), 1,922 (7,96), 1,938 (10,08), 1,955 (6,06), 1,973 (1,75), 1,988 (1,61), 2,014 (2,05), 2,024 (3,14), 2,047 (2,56), 2,056 (1,97), 2,062 (1,97), 2,072 (2,41), 2,085 (3,43), 2,091 (2,19), 2,099 (1,97), 2,327 (1,39), 2,366 (1,39), 2,523 (5,11), 2,613 (1,32), 2,627 (1,46), 2,638 (1,17), 2,655 (3,58), 2,670 (4,75), 2,680 (3,58), 2,695 (3,00), 2,704 (3,00), 2,716 (5,11), 2,728 (2,92), 2,746 (1,24), 2,758 (1,83), 2,771 (0,88), 3,238 (1,39), 3,256 (3,21), 3,268 (3,51), 3,285 (6,94), 3,344 (7,67), 3,356 (3,21), 3,361 (3,87), 3,374 (3,73), 3,391 (1,90), 3,457 (1,83), 3,474 (3,80), 3,482 (2,85), 3,491 (2,34), 3,499 (4,89), 3,516 (2,19), 3,611 (2,26), 3,627 (4,53), 3,635 (2,34),

3,644 (2,70), 3,652 (3,65), 3,669 (1,61), 4,791 (4,09), 4,800 (4,68), 4,806 (5,33), 4,815 (3,95), 5,754 (1,61), 6,747 (8,77), 6,783 (9,94), 7,121 (7,67), 7,144 (16,00), 7,166 (8,62), 7,330 (11,69), 7,367 (10,37), 7,519 (8,18), 7,533 (9,28), 7,541 (8,99), 7,555 (7,67).

Ví dụ 205

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Azabixyclo[3,1,0]hex-2-ylcarbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



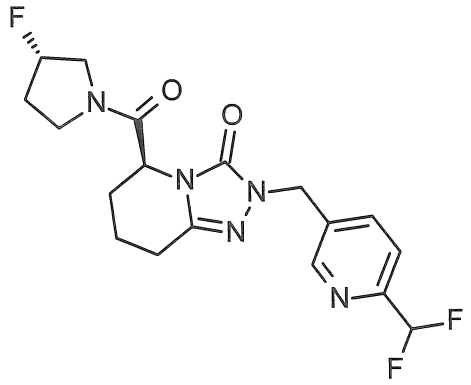
(5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (52,0 mg, 144 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (130 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (71,3 mg, 188 µmol), N,N-diisopropyletylamin (76 µl, 430 µmol) và (1RS,5SR)-2-azabixyclo[3,1,0]hexan hydroclorua (20,7 mg, 173 µmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 35,0 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 426 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (14,61), 0,146 (1,74), 0,562 (0,63), 0,640 (2,99), 0,728 (0,49), 0,805 (0,90), 0,820 (1,88), 0,842 (1,88), 0,856 (0,83), 0,907 (0,56), 1,595 (1,25), 1,773 (3,20), 1,795 (2,43), 1,861 (1,11), 1,889 (1,67), 1,912 (1,25), 1,991 (1,32), 2,071 (2,02), 2,192 (1,67), 2,327 (2,23), 2,366 (2,16), 2,523 (7,51), 2,563 (2,92), 2,578 (2,37), 2,592 (2,09), 2,625 (2,92), 2,670 (3,27), 2,710 (2,16), 2,942 (0,90), 2,965 (1,81), 2,974 (1,04), 2,996 (2,09), 3,016 (0,83), 3,151 (0,56), 3,512 (0,63), 3,556 (0,63), 3,715 (2,23), 3,740 (2,99), 3,765 (1,04), 3,814 (0,49), 4,682 (0,63), 4,777 (0,42), 4,977 (0,63), 5,076 (9,25), 5,122 (2,23), 5,129 (2,30), 5,138 (2,16), 7,549 (2,50), 7,562 (4,52), 7,575 (2,71), 8,562 (4,94), 8,574 (5,08).

Ví dụ 206

(5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 25%, 77,1 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (800 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3S)-3-flopyrolidin (8,24 mg, 92,5 µmol), HATU (38,1 mg, 100 µmol) và trietylamin (54 µl, 390 µmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 15,8 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

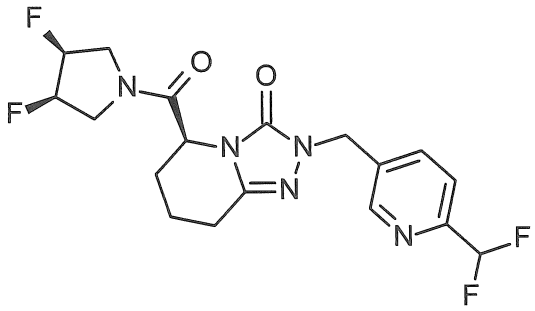
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,69), 0,146 (0,74), 0,950 (0,66), 1,007 (0,42), 1,732 (3,05), 1,874 (0,54), 1,914 (0,71), 1,998 (2,72), 2,026 (1,96), 2,090 (2,37), 2,106 (2,49), 2,137 (1,90), 2,268 (1,44), 2,327 (1,00), 2,366 (0,80), 2,565 (3,31), 2,605 (4,05), 2,648 (1,58), 2,665 (1,37), 2,710 (0,88), 3,273 (1,54), 3,302 (2,23), 3,320 (2,42), 3,368 (3,38), 3,396 (3,86), 3,406 (3,83), 3,468 (4,74), 3,494 (5,02), 3,523 (5,54), 3,546 (4,81), 3,572 (4,14), 3,599 (4,61), 3,636 (4,12), 3,654 (3,67), 3,679 (3,24), 3,705 (2,27), 3,725 (2,15), 3,745 (3,12), 3,775 (2,34), 3,786 (2,18), 3,857 (2,61), 3,918 (0,97), 3,943 (1,47), 4,008 (0,83), 4,039 (0,69), 4,688 (0,97), 4,698 (1,25), 4,704 (1,28), 4,713 (1,00), 4,746 (1,23), 4,761 (1,63), 4,769 (1,26), 4,818 (0,85), 4,831 (1,23), 4,870 (1,11), 4,955 (16,00), 5,261 (1,33), 5,350 (0,68), 5,392 (1,59), 5,481 (0,69), 5,515 (0,81), 6,807 (4,02),

6,944 (7,57), 7,081 (3,72), 7,682 (5,61), 7,702 (7,55), 7,819 (4,74), 7,839 (3,67), 8,563 (6,89).

Ví dụ 207

(5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 25%, 77,1 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (800 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin (9,91 mg, 92,5 µmol), HATU (38,1 mg, 100 µmol) và trietylamin (54 µl, 390 µmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 16,4 mg (49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

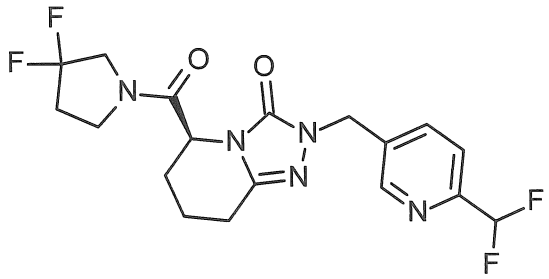
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,154 (1,88), -0,013 (16,00), 0,141 (1,83), 0,941 (0,39), 1,657 (0,55), 1,729 (0,61), 1,769 (0,33), 1,952 (0,39), 1,966 (0,55), 2,013 (0,66), 2,032 (0,50), 2,055 (0,55), 2,067 (0,50), 2,076 (0,50), 2,089 (0,44), 2,125 (0,33), 2,322 (2,33), 2,327 (1,77), 2,361 (2,05), 2,518 (5,92), 2,561 (1,38), 2,572 (0,94), 2,585 (0,89), 2,598 (1,33), 2,660 (1,83), 2,664 (2,44), 2,705 (1,94), 3,347 (0,39), 3,448 (0,33), 3,486 (0,39), 3,530 (0,50), 3,612 (0,33), 3,665 (0,39), 3,681 (0,55), 3,698 (0,66), 3,723 (0,55), 3,750 (0,44), 3,763 (0,39), 3,921 (0,39), 3,966 (0,33), 3,983 (0,39), 4,170 (0,39), 4,789 (0,89), 4,801 (1,27), 4,952 (5,04), 5,242 (0,39), 5,250 (0,39), 5,282 (0,33), 5,327 (0,44), 5,344 (0,39), 5,359 (0,33), 5,386 (0,44), 5,395 (0,50), 5,412 (0,39), 5,425 (0,33),

5,453 (0,39), 5,491 (0,39), 6,802 (0,94), 6,939 (2,05), 7,076 (1,00), 7,676 (1,38), 7,697 (1,88), 7,812 (1,27), 7,833 (1,00), 8,556 (2,10).

Ví dụ 208

(5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



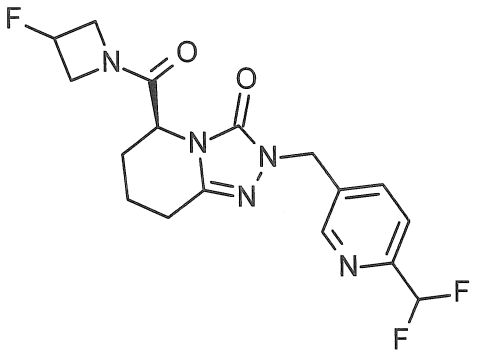
Axit (5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 25%, 77,1 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (800 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3,3-diflopyrolidin (9,91 mg, 92,5 µmol), HATU (38,1 mg, 100 µmol) và trietylamin (54 µl, 390 µmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 24,3 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,38), 0,146 (1,30), 1,041 (1,65), 1,673 (1,23), 1,731 (1,69), 2,002 (1,76), 2,012 (1,88), 2,047 (1,38), 2,327 (1,50), 2,366 (1,73), 2,381 (1,04), 2,410 (1,27), 2,431 (1,11), 2,563 (3,80), 2,573 (3,95), 2,588 (3,80), 2,605 (3,84), 2,648 (1,30), 2,670 (2,00), 2,710 (1,92), 2,884 (1,00), 3,533 (1,38), 3,541 (1,61), 3,550 (2,19), 3,560 (2,42), 3,580 (1,19), 3,636 (0,50), 3,668 (1,46), 3,703 (1,69), 3,747 (0,88), 3,782 (2,30), 3,811 (2,57), 3,829 (0,81), 3,891 (0,77), 3,909 (1,61), 3,935 (1,15), 3,953 (0,50), 3,993 (0,96), 4,021 (0,77), 4,037 (0,92), 4,065 (0,61), 4,148 (0,58), 4,179 (0,92), 4,206 (0,92), 4,759 (1,27), 4,774 (1,88), 4,784 (1,38), 4,831 (1,27), 4,846 (1,76), 4,856 (1,27), 4,957 (16,00), 6,806 (3,72), 6,943 (7,10), 7,081 (3,41), 7,682 (4,87), 7,702 (6,71), 7,820 (3,84), 7,840 (2,95), 8,157 (0,81), 8,563 (5,14).

Ví dụ 209

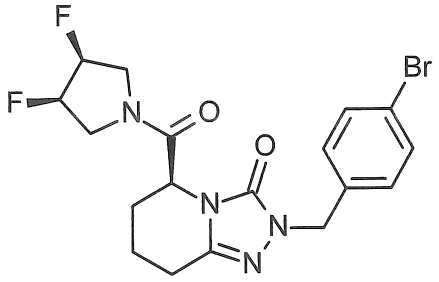
(5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 25%, 77,1 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (800 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3-floazetidin (6,95 mg, 92,5 µmol), HATU (38,1 mg, 100 µmol) và trietylamin (54 µl, 390 µmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 23,2 mg (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,89), -0,031 (0,40), -0,026 (0,55), -0,024 (0,65), -0,020 (0,84), -0,018 (1,09), -0,015 (1,39), -0,008 (16,00), -0,007 (12,42), 0,008 (15,60), 0,015 (1,74), 0,018 (0,94), 0,021 (0,70), 0,026 (0,45), 0,028 (0,40), 0,033 (0,35), 0,146 (1,94), 0,990 (0,55), 1,701 (1,19), 1,709 (1,24), 1,939 (0,60), 1,949 (0,75), 1,965 (0,80), 1,975 (0,80), 2,008 (0,70), 2,323 (1,64), 2,327 (2,43), 2,332 (1,84), 2,366 (1,79), 2,445 (0,45), 2,464 (0,70), 2,523 (5,42), 2,526 (4,02), 2,558 (2,09), 2,562 (1,94), 2,566 (1,44), 2,569 (1,19), 2,572 (1,19), 2,579 (1,84), 2,594 (2,34), 2,606 (1,29), 2,622 (0,75), 2,636 (0,80), 2,649 (0,45), 2,665 (1,79), 2,670 (2,34), 2,674 (1,84), 2,709 (1,74), 3,930 (0,55), 3,963 (0,60), 3,994 (0,50), 4,023 (0,40), 4,173 (0,40), 4,216 (0,35), 4,225 (0,50), 4,238 (0,50), 4,255 (0,50), 4,273 (0,65), 4,296 (0,55), 4,326 (0,45), 4,367 (0,45), 4,393 (0,35), 4,432 (0,40), 4,459 (0,45), 4,504 (0,40), 4,521 (0,35), 4,548 (1,44), 4,561 (2,14), 4,573 (1,49), 4,688 (0,35), 4,715 (0,35), 4,958 (5,47), 5,351 (0,35), 5,407 (0,40), 5,496 (0,40), 6,805 (1,64), 6,942 (3,03), 7,080 (1,59), 7,680 (1,84), 7,700 (2,48), 7,823 (1,74), 7,842 (1,34), 8,568 (2,68)

Ví dụ 210

(5S)-2-(4-Bromobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(4-Bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (134 mg, độ tinh khiết 47%, 179 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,6 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (88,1 mg, 232 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (250 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (30,8 mg, 214 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 54,3 mg (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

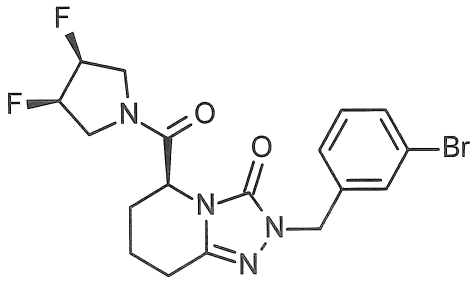
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 441 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,174 (0,60), 1,664 (1,05), 1,725 (1,31), 1,925 (0,44), 1,959 (1,00), 1,988 (1,71), 2,004 (1,29), 2,029 (0,82), 2,038 (0,89), 2,046 (0,97), 2,054 (0,92), 2,063 (0,77), 2,073 (0,69), 2,081 (0,76), 2,089 (0,65), 2,328 (0,44), 2,558 (2,09), 2,569 (1,44), 2,583 (1,90), 2,596 (2,49), 2,608 (1,43), 2,628 (0,55), 2,639 (0,85), 2,669 (0,53), 3,452 (0,51), 3,486 (0,85), 3,507 (0,62), 3,524 (0,76), 3,533 (1,02), 3,542 (0,96), 3,566 (0,44), 3,575 (0,63), 3,586 (0,41), 3,612 (0,67), 3,626 (0,77), 3,645 (0,46), 3,659 (0,54), 3,668 (0,75), 3,682 (1,08), 3,701 (1,39), 3,715 (0,85), 3,724 (0,88), 3,733 (0,89), 3,753 (0,84), 3,764 (0,80), 3,786 (0,45), 3,799 (0,43), 3,863 (0,66), 3,905 (0,49), 3,925 (0,65), 3,939 (0,74), 3,953 (0,43), 3,974 (0,70), 3,988 (0,71), 4,003 (0,56), 4,020 (0,50), 4,127 (0,45), 4,142 (0,52), 4,156 (0,50), 4,169 (0,84), 4,183 (0,56), 4,196 (0,49), 4,211 (0,46), 4,789 (16,00), 5,254 (0,70), 5,264 (0,73), 5,275 (0,83), 5,285 (0,70), 5,296

(0,53), 5,310 (0,50), 5,327 (0,60), 5,336 (0,57), 5,349 (0,66), 5,364 (0,57), 5,377 (0,74), 5,387 (0,87), 5,398 (0,73), 5,406 (0,76), 5,416 (0,71), 5,428 (0,49), 5,439 (0,50), 5,448 (0,55), 5,472 (0,61), 5,479 (0,63), 5,492 (0,48), 7,173 (4,16), 7,180 (4,90), 7,194 (5,08), 7,201 (5,37), 7,527 (7,08), 7,545 (5,88), 7,548 (5,94).

Ví dụ 211

(5S)-2-(3-Bromobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(3-Bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (128 mg, độ tinh khiết 59%, 215 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (106 mg, 279 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (300 µl, 1,7 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (37,0 mg, 258 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 23,2 mg (24% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

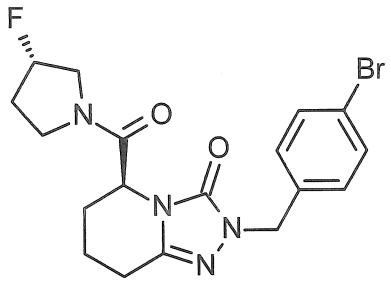
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 441 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,670 (1,28), 1,695 (0,91), 1,730 (1,61), 1,928 (0,54), 1,962 (1,20), 2,011 (1,55), 2,019 (1,18), 2,036 (0,94), 2,046 (1,09), 2,054 (1,18), 2,062 (1,15), 2,073 (1,00), 2,081 (0,85), 2,089 (0,96), 2,096 (0,81), 2,327 (0,54), 2,560 (1,83), 2,571 (2,22), 2,582 (1,65), 2,596 (2,31), 2,608 (3,03), 2,620 (1,72), 2,638 (0,65), 2,650 (1,00), 2,665 (0,85), 3,455 (0,57), 3,489 (1,00), 3,510 (0,74), 3,517 (0,80), 3,526 (0,87), 3,537 (1,22), 3,545 (1,15), 3,580 (0,80), 3,616 (0,78), 3,630 (0,91), 3,649 (0,54), 3,671 (0,89), 3,685 (1,24), 3,704 (1,54), 3,718 (0,98), 3,726 (1,29), 3,740 (0,89), 3,757

(1,05), 3,769 (1,07), 3,791 (0,50), 3,803 (0,52), 3,870 (0,80), 3,925 (0,81), 3,939 (0,85), 3,954 (0,50), 3,975 (0,85), 3,989 (0,81), 4,004 (0,52), 4,017 (0,46), 4,133 (0,54), 4,148 (0,59), 4,161 (0,57), 4,175 (0,96), 4,189 (0,65), 4,201 (0,57), 4,217 (0,52), 4,795 (2,35), 4,807 (3,61), 4,823 (16,00), 4,868 (0,41), 5,255 (0,83), 5,266 (0,87), 5,276 (0,98), 5,286 (0,81), 5,299 (0,61), 5,329 (0,70), 5,339 (0,70), 5,351 (0,78), 5,366 (0,68), 5,377 (0,91), 5,389 (1,05), 5,400 (0,83), 5,408 (0,89), 5,417 (0,83), 5,429 (0,59), 5,442 (0,59), 5,459 (0,74), 5,472 (0,72), 5,481 (0,74), 5,495 (0,57), 7,221 (1,92), 7,237 (3,02), 7,288 (2,18), 7,292 (2,61), 7,308 (3,75), 7,311 (4,42), 7,327 (1,78), 7,331 (2,05), 7,435 (5,42), 7,476 (3,16), 7,495 (2,57).

Ví dụ 212

(5S)-2-(4-Bromobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(4-Bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (134 mg, độ tinh khiết 47%, 179 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,6 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (88,1 mg, 232 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (250 µl, 1,4 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (26,9 mg, 214 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 51,7 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

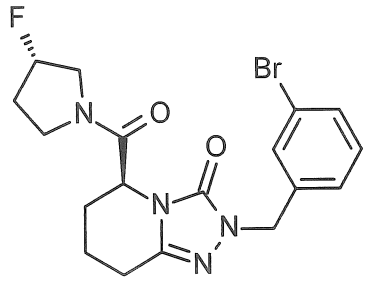
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,20), -0,008 (9,55), 0,008 (10,75), 0,146 (1,20), 0,940 (0,85), 0,956 (0,80), 1,728 (4,00), 1,913 (0,90), 2,027 (1,60), 2,085

(2,35), 2,133 (1,70), 2,267 (1,45), 2,327 (1,60), 2,366 (0,85), 2,558 (3,25), 2,573 (2,10), 2,600 (3,30), 2,642 (1,30), 2,670 (1,75), 2,709 (0,90), 3,268 (0,95), 3,287 (2,35), 3,344 (1,60), 3,367 (1,10), 3,392 (1,15), 3,464 (0,90), 3,491 (1,10), 3,606 (0,70), 3,633 (3,60), 3,651 (2,55), 3,657 (2,65), 3,675 (1,95), 3,700 (1,40), 3,722 (1,45), 3,742 (2,65), 3,765 (2,00), 3,786 (1,55), 3,855 (3,20), 4,674 (1,50), 4,684 (1,85), 4,690 (1,95), 4,699 (1,55), 4,731 (1,90), 4,746 (3,25), 4,756 (1,90), 4,785 (16,00), 4,830 (0,70), 5,258 (1,70), 5,389 (2,05), 5,510 (1,10), 7,175 (6,10), 7,181 (8,15), 7,196 (8,05), 7,202 (8,55), 7,520 (1,90), 7,526 (13,45), 7,547 (12,20).

Ví dụ 213

(5S)-2-(3-Bromobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(3-Bromobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (128 mg, độ tinh khiết 59%, 215 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (106 mg, 279 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (300 µl, 1,7 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (32,4 mg, 258 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 55,5 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

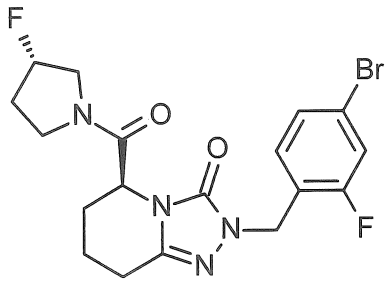
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,62), 0,146 (0,65), 1,719 (3,49), 1,732 (4,21), 1,871 (0,78), 1,881 (0,75), 1,906 (1,01), 1,995 (1,21), 2,008 (1,21), 2,021 (1,76), 2,064 (1,67), 2,089 (2,48), 2,101 (2,74), 2,126 (1,76), 2,138 (2,02), 2,220 (1,08), 2,242

(1,08), 2,269 (1,47), 2,327 (0,95), 2,366 (0,69), 2,561 (2,45), 2,570 (2,78), 2,587 (2,12), 2,613 (3,46), 2,654 (1,34), 2,669 (1,50), 2,710 (0,82), 3,273 (0,85), 3,347 (1,21), 3,369 (1,14), 3,397 (1,18), 3,405 (1,14), 3,458 (0,85), 3,466 (0,88), 3,494 (1,14), 3,503 (1,08), 3,613 (0,69), 3,638 (3,89), 3,655 (2,61), 3,663 (2,81), 3,680 (2,06), 3,704 (1,50), 3,722 (1,60), 3,742 (3,23), 3,770 (2,06), 3,785 (2,06), 3,856 (3,33), 4,691 (1,53), 4,700 (1,86), 4,706 (1,99), 4,715 (1,57), 4,747 (1,96), 4,756 (2,25), 4,762 (2,58), 4,772 (1,99), 4,819 (16,00), 4,866 (0,88), 5,260 (1,63), 5,390 (2,22), 5,512 (1,21), 7,222 (2,94), 7,241 (4,70), 7,291 (4,70), 7,311 (7,93), 7,330 (3,69), 7,436 (7,09), 7,475 (4,34), 7,495 (3,56).

Ví dụ 214

(5S)-2-(4-Bromo-2-flobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(4-Bromo-2-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (85,0 mg, 223 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (110 mg, 290 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (33,6 mg, 267 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 49,1 mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

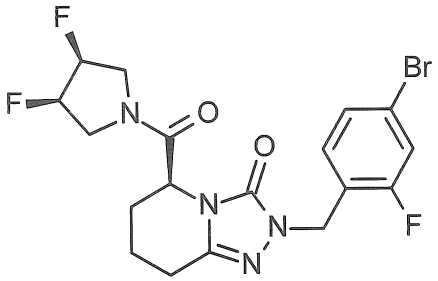
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 441 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,07), -0,008 (15,92), 0,008 (15,04), 0,146 (1,91), 1,722 (6,61), 1,861 (1,35), 1,895 (1,67), 2,021 (2,87), 2,087 (3,82), 2,135 (2,63), 2,265 (2,31), 2,327 (3,26), 2,366 (2,55), 2,524 (9,47), 2,569 (3,42), 2,597 (5,17),

2,639 (1,99), 2,670 (3,34), 2,710 (2,47), 3,364 (1,67), 3,391 (1,83), 3,462 (1,27), 3,488 (1,83), 3,604 (1,19), 3,630 (6,05), 3,655 (4,38), 3,673 (3,18), 3,693 (2,31), 3,718 (2,55), 3,740 (4,38), 3,764 (3,42), 3,782 (2,79), 3,851 (5,25), 4,669 (2,55), 4,678 (3,34), 4,684 (3,50), 4,693 (2,71), 4,726 (3,18), 4,735 (3,58), 4,741 (4,22), 4,750 (3,18), 4,772 (3,90), 4,811 (16,00), 4,837 (10,27), 4,877 (2,71), 5,257 (2,63), 5,388 (3,42), 5,509 (1,83), 7,188 (3,98), 7,204 (7,08), 7,208 (8,68), 7,224 (4,06), 7,229 (4,70), 7,403 (8,36), 7,408 (8,60), 7,428 (7,24), 7,543 (7,56), 7,547 (7,16), 7,567 (7,72), 7,572 (7,24), 8,559 (0,64).

Ví dụ 215

(5S)-2-(4-Bromo-2-flobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(4-Bromo-2-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (85,0 mg, 223 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (110 mg, 290 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (38,4 mg, 267 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 50,6 mg (49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

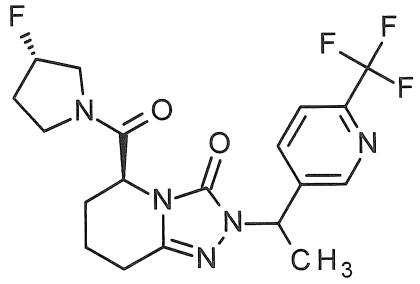
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 459 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,70), -0,008 (5,71), 0,008 (5,79), 0,146 (0,63), 1,636 (2,03), 1,661 (2,64), 1,670 (2,35), 1,685 (1,84), 1,699 (2,42), 1,711 (2,93), 1,720 (3,34), 1,734 (2,81), 1,911 (1,09), 1,953 (2,49), 1,962 (2,18), 1,978 (1,62), 1,998 (3,20), 2,022 (2,03), 2,032 (2,28), 2,040 (2,49), 2,048 (2,42), 2,056 (1,91), 2,067 (1,82),

2,073 (2,20), 2,083 (1,69), 2,327 (0,99), 2,366 (0,68), 2,577 (4,65), 2,591 (6,34), 2,603 (3,56), 2,621 (1,36), 2,633 (2,18), 2,646 (1,14), 2,665 (0,92), 2,670 (1,19), 2,674 (0,94), 2,710 (0,80), 3,448 (1,23), 3,457 (0,77), 3,483 (2,13), 3,504 (1,55), 3,511 (1,57), 3,521 (1,84), 3,530 (2,59), 3,538 (2,37), 3,563 (1,09), 3,573 (1,60), 3,583 (1,02), 3,611 (1,67), 3,624 (1,96), 3,643 (1,19), 3,657 (1,33), 3,666 (1,86), 3,680 (2,74), 3,698 (3,46), 3,713 (2,13), 3,722 (2,13), 3,731 (2,32), 3,751 (2,06), 3,761 (2,03), 3,783 (1,16), 3,796 (1,14), 3,825 (0,75), 3,861 (1,65), 3,902 (1,23), 3,921 (1,62), 3,935 (1,89), 3,950 (1,14), 3,971 (1,79), 3,985 (1,84), 4,000 (1,14), 4,013 (1,04), 4,124 (1,14), 4,138 (1,31), 4,152 (1,26), 4,166 (2,15), 4,179 (1,38), 4,192 (1,26), 4,208 (1,14), 4,778 (7,46), 4,785 (7,24), 4,795 (4,72), 4,816 (16,00), 4,830 (9,08), 4,838 (9,27), 4,869 (1,48), 4,877 (2,25), 5,243 (1,14), 5,252 (1,79), 5,265 (1,79), 5,274 (2,03), 5,283 (1,69), 5,295 (1,31), 5,327 (1,48), 5,336 (1,50), 5,348 (1,60), 5,363 (1,43), 5,375 (1,89), 5,386 (2,25), 5,398 (1,86), 5,406 (1,91), 5,414 (1,69), 5,425 (1,23), 5,439 (1,23), 5,456 (1,52), 5,470 (1,57), 5,478 (1,62), 5,492 (1,21), 5,501 (0,80), 7,180 (3,00), 7,188 (3,53), 7,200 (6,70), 7,208 (7,53), 7,221 (3,87), 7,228 (4,16), 7,405 (8,08), 7,425 (6,80), 7,545 (7,07), 7,549 (4,96), 7,569 (7,21), 7,573 (4,99).

Ví dụ 216

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



Axit (5S)-3-Oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân 1) (75,0 mg, 210 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (104 mg, 274 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (180 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (31,7 mg, 253 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm

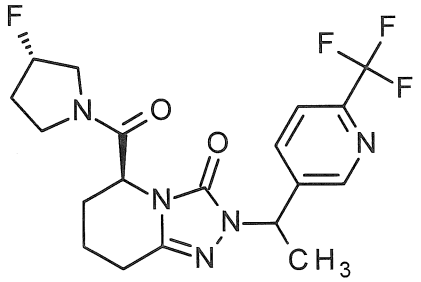
khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,5 mg (36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,57), -0,008 (4,90), 0,008 (5,76), 0,146 (0,57), 1,681 (15,40), 1,699 (16,00), 1,723 (3,24), 1,735 (4,02), 1,747 (3,10), 1,851 (0,68), 1,861 (0,66), 1,887 (0,87), 1,960 (0,90), 1,972 (0,80), 1,985 (1,13), 1,995 (1,46), 2,009 (1,24), 2,061 (1,64), 2,075 (1,83), 2,092 (2,11), 2,126 (1,21), 2,153 (0,79), 2,210 (0,88), 2,231 (0,83), 2,259 (1,15), 2,322 (0,79), 2,327 (1,06), 2,366 (0,60), 2,523 (3,39), 2,569 (1,87), 2,586 (1,53), 2,593 (2,30), 2,609 (1,29), 2,648 (2,28), 2,656 (2,47), 2,669 (2,14), 2,689 (1,02), 2,697 (1,10), 2,710 (1,06), 3,273 (0,63), 3,348 (0,74), 3,361 (0,69), 3,370 (0,74), 3,397 (0,79), 3,405 (0,82), 3,459 (0,61), 3,467 (0,66), 3,494 (0,93), 3,503 (0,87), 3,590 (0,57), 3,616 (1,31), 3,638 (2,46), 3,661 (1,94), 3,689 (0,83), 3,704 (2,09), 3,728 (2,05), 3,750 (1,64), 3,769 (1,31), 3,838 (2,57), 4,644 (1,23), 4,654 (1,51), 4,659 (1,64), 4,669 (1,23), 4,703 (1,53), 4,713 (1,84), 4,719 (2,05), 4,728 (1,56), 5,256 (1,31), 5,388 (1,32), 5,468 (1,95), 5,477 (2,49), 5,486 (2,09), 5,495 (2,76), 7,883 (4,74), 7,903 (6,80), 7,999 (3,75), 8,019 (2,72), 8,705 (5,28).

Ví dụ 217

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



Axit (5S)-3-Oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân 2) (65,0 mg, 177 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (87,2 mg, 230 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 880 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (26,7 mg, 212 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với

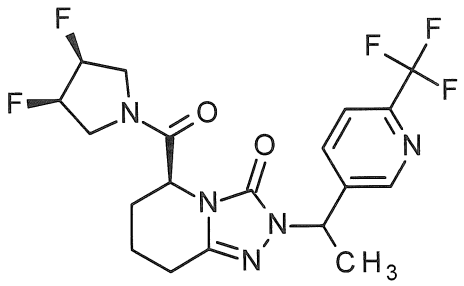
nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 30,2 mg (40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,56), -0,008 (4,61), 0,008 (4,37), 0,146 (0,49), 1,677 (15,68), 1,694 (16,00), 1,746 (1,65), 1,884 (0,49), 1,924 (0,75), 2,010 (0,61), 2,084 (1,67), 2,104 (1,72), 2,259 (1,02), 2,327 (1,12), 2,367 (0,53), 2,586 (1,62), 2,602 (1,34), 2,612 (1,51), 2,626 (1,26), 2,655 (1,99), 2,665 (1,94), 2,669 (1,96), 2,697 (0,78), 2,710 (0,80), 2,882 (0,51), 3,247 (0,49), 3,275 (0,90), 3,371 (0,65), 3,379 (0,68), 3,441 (0,53), 3,468 (0,77), 3,618 (1,89), 3,634 (1,74), 3,646 (1,36), 3,676 (0,97), 3,715 (1,48), 3,738 (1,51), 3,759 (1,17), 3,777 (1,00), 3,842 (2,06), 4,689 (1,02), 4,698 (1,24), 4,704 (1,33), 4,713 (0,99), 4,746 (1,26), 4,754 (1,46), 4,761 (1,69), 4,770 (1,26), 5,245 (1,06), 5,377 (1,46), 5,489 (1,69), 5,498 (2,54), 5,506 (2,30), 5,515 (2,09), 7,900 (3,88), 7,920 (6,69), 7,974 (2,72), 7,994 (1,62), 8,663 (4,90).

Ví dụ 218

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



Axit (5S)-3-Oxo-2-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân 1) (75,0 mg, 210 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (104 mg, 274 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (180 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (36,3 mg, 253 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung

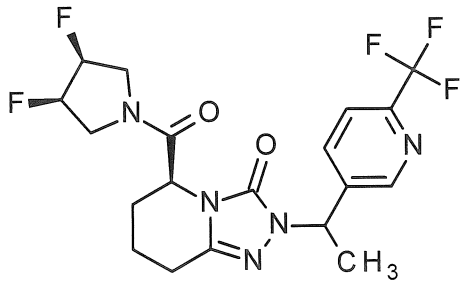
dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,4 mg (35% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,11), -0,008 (9,41), 0,008 (9,45), 0,146 (1,07), 1,406 (0,97), 1,679 (15,86), 1,697 (16,00), 1,719 (2,58), 1,943 (1,32), 1,968 (0,93), 1,976 (1,29), 1,990 (1,29), 2,022 (1,15), 2,041 (1,25), 2,048 (1,29), 2,058 (1,22), 2,077 (1,00), 2,322 (1,65), 2,327 (2,29), 2,332 (1,75), 2,523 (6,59), 2,569 (2,04), 2,584 (2,18), 2,595 (2,61), 2,606 (1,93), 2,619 (1,32), 2,652 (2,79), 2,665 (3,15), 2,669 (3,04), 2,674 (2,51), 2,694 (1,36), 2,709 (1,32), 3,491 (1,18), 3,511 (0,89), 3,528 (1,04), 3,537 (1,43), 3,545 (1,32), 3,579 (0,93), 3,617 (0,97), 3,630 (1,11), 3,673 (1,15), 3,687 (1,61), 3,703 (1,79), 3,722 (1,57), 3,736 (1,07), 3,753 (1,25), 3,766 (1,15), 3,801 (0,93), 3,842 (1,04), 3,882 (0,79), 3,915 (0,93), 3,928 (1,15), 3,965 (1,04), 3,978 (1,00), 4,116 (0,79), 4,131 (0,75), 4,146 (1,00), 4,158 (0,79), 4,744 (2,72), 4,758 (3,69), 4,768 (2,51), 5,251 (1,04), 5,262 (1,00), 5,272 (1,07), 5,303 (0,79), 5,312 (0,79), 5,319 (0,89), 5,329 (0,86), 5,342 (0,89), 5,365 (0,89), 5,376 (1,07), 5,385 (1,07), 5,396 (1,07), 5,404 (1,04), 5,418 (1,04), 5,427 (0,79), 5,452 (1,36), 5,470 (2,86), 5,485 (3,19), 5,500 (2,76), 5,516 (0,82), 7,884 (5,37), 7,904 (7,48), 8,002 (4,22), 8,023 (3,11), 8,705 (6,59).

Ví dụ 219

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)

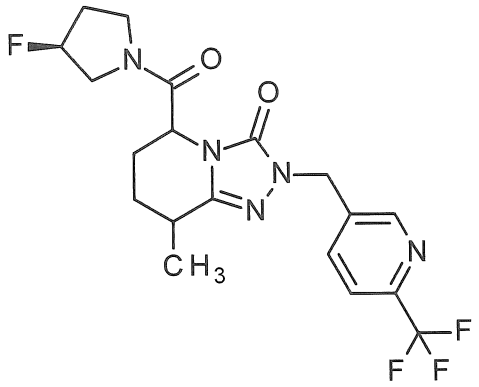


Axit (5S)-3-Oxo-2-{(1RS)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân 2) (65,0 mg, 177 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (87,2 mg,

230 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 880 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (30,5 mg, 212 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 11,6 mg (15% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,97), -0,050 (0,62), -0,008 (16,00), 0,008 (15,32), 0,018 (0,68), 0,146 (1,66), 1,616 (0,94), 1,652 (1,25), 1,677 (13,66), 1,695 (13,30), 1,741 (1,19), 1,779 (0,83), 1,976 (0,99), 2,017 (1,51), 2,027 (1,51), 2,065 (1,04), 2,093 (0,78), 2,101 (0,78), 2,322 (2,86), 2,327 (3,79), 2,332 (2,81), 2,366 (1,66), 2,392 (0,57), 2,404 (0,62), 2,523 (7,69), 2,567 (0,83), 2,583 (1,09), 2,594 (1,14), 2,609 (1,56), 2,620 (1,14), 2,633 (1,40), 2,651 (2,08), 2,661 (2,44), 2,665 (3,48), 2,669 (4,00), 2,674 (3,01), 2,692 (0,68), 2,710 (1,51), 3,462 (0,73), 3,483 (0,68), 3,501 (0,68), 3,508 (0,94), 3,517 (0,99), 3,605 (0,78), 3,645 (0,68), 3,660 (1,19), 3,673 (0,94), 3,695 (0,99), 3,720 (0,83), 3,737 (0,83), 3,758 (0,62), 3,859 (0,57), 3,897 (0,57), 3,916 (0,78), 3,929 (0,83), 3,958 (0,57), 3,966 (0,78), 3,980 (0,62), 4,145 (0,57), 4,157 (0,78), 4,186 (0,57), 4,796 (1,97), 4,810 (2,49), 4,820 (1,82), 5,247 (0,83), 5,255 (0,78), 5,264 (0,68), 5,311 (0,73), 5,342 (0,73), 5,357 (0,94), 5,368 (0,94), 5,391 (0,88), 5,441 (0,73), 5,476 (1,04), 5,493 (1,66), 5,501 (1,82), 5,511 (1,56), 5,520 (1,66), 7,897 (1,77), 7,901 (2,08), 7,916 (3,32), 7,920 (3,58), 7,966 (1,71), 7,979 (2,18), 7,993 (1,19), 8,551 (0,78), 8,660 (4,26).

Ví dụ 220

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,8RS)-8-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}octahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 279 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (2,0 ml) và DMF (4,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (138 mg, 363 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 670 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (38,5 mg, 307 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 76,0 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

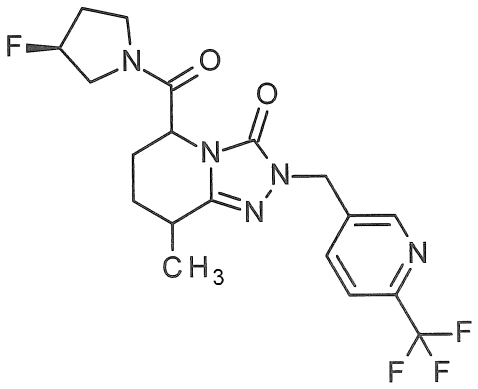
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,95), 0,008 (0,84), 1,175 (11,85), 1,181 (12,64), 1,192 (12,80), 1,198 (12,36), 1,345 (0,79), 1,375 (1,07), 1,409 (1,13), 1,442 (0,85), 1,804 (1,52), 1,814 (1,61), 1,824 (1,65), 1,833 (1,39), 1,965 (0,69), 1,999 (1,14), 2,033 (0,60), 2,040 (0,61), 2,078 (3,30), 2,088 (3,09), 2,103 (3,06), 2,111 (3,23), 2,126 (2,92), 2,135 (2,51), 2,153 (1,32), 2,172 (0,58), 2,227 (0,92), 2,237 (0,95), 2,258 (1,26), 2,524 (0,86), 2,707 (1,11), 2,722 (1,74), 2,737 (2,13), 2,752 (1,75), 2,766 (1,08), 3,276 (0,43), 3,357 (0,89), 3,367 (1,05), 3,387 (0,89), 3,397 (0,83), 3,414 (0,46), 3,463 (0,43), 3,490 (0,58), 3,498 (0,58), 3,520 (1,78), 3,543 (1,38), 3,550 (1,09), 3,569 (1,18), 3,599 (2,26), 3,625 (1,34), 3,641 (1,96), 3,648 (1,65), 3,671 (1,54), 3,700 (0,76), 3,714 (0,73), 3,736 (1,85), 3,758 (1,07), 3,766 (1,05), 3,776 (1,17), 3,844 (1,52), 3,910 (0,54), 3,932 (0,99), 3,952 (0,72), 3,980 (0,44), 4,006 (0,53), 4,038 (0,41), 4,725 (0,97), 4,738 (1,03), 4,773 (0,95), 4,782 (1,50), 4,793 (0,96), 4,854 (0,84), 4,860 (1,12), 4,872 (0,97), 4,890

(0,89), 4,902 (1,20), 4,909 (0,81), 5,002 (0,58), 5,052 (13,40), 5,092 (0,56), 5,262 (1,23), 5,269 (1,12), 5,349 (0,69), 5,395 (1,28), 5,481 (0,68), 5,511 (0,56), 7,884 (0,66), 7,908 (16,00), 7,928 (0,87), 8,633 (6,30).

Ví dụ 221

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 60 mg được hòa tan trong 1 ml etanol và 1 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 18,4 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 18,5 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,95 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 70:30; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

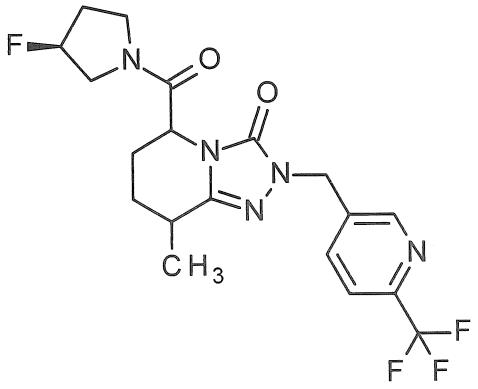
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,11), 0,008 (1,73), 1,175 (15,58), 1,191 (16,00), 1,316 (0,40), 1,345 (1,10), 1,373 (1,14), 1,401 (0,52), 1,797 (0,87), 1,821 (1,22), 1,842 (0,80), 1,856 (0,67), 2,003 (0,50), 2,076 (3,92), 2,138 (1,06), 2,153 (0,81), 2,207 (0,68), 2,229 (0,70), 2,245 (0,70), 2,257 (0,97), 2,328 (0,43), 2,670 (0,47), 2,720 (1,03), 2,735 (1,32), 2,744 (1,35), 2,774 (0,60), 3,338 (0,78), 3,356 (0,70), 3,367 (1,10), 3,385 (1,09), 3,395 (0,76), 3,413 (0,61), 3,519 (2,55), 3,542 (1,99), 3,567 (1,70), 3,598 (2,78), 3,647 (0,57), 3,671 (0,60), 3,679 (0,60), 3,745 (0,48), 3,768 (0,62), 3,776 (0,61),

3,909 (0,78), 3,931 (1,41), 3,951 (1,04), 3,978 (0,66), 4,005 (0,77), 4,036 (0,62), 4,858 (1,59), 4,872 (1,35), 4,889 (1,29), 4,901 (1,72), 4,909 (1,15), 5,051 (13,02), 5,269 (0,97), 5,348 (0,97), 5,399 (0,99), 5,480 (0,97), 7,885 (0,47), 7,908 (12,03), 7,928 (0,69), 8,632 (5,68).

Ví dụ 222

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 60 mg được hòa tan trong 1 ml etanol và 1 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 18,4 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 18,5 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,22 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 70:30; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

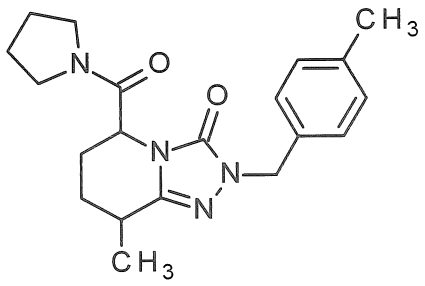
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,59), 0,008 (1,32), 1,120 (0,68), 1,181 (15,77), 1,198 (16,00), 1,377 (0,51), 1,391 (0,56), 1,408 (1,21), 1,441 (1,17), 1,464 (0,45), 1,803 (1,39), 1,813 (1,24), 1,824 (1,15), 1,837 (1,13), 1,964 (0,73), 1,999 (1,22), 2,102 (2,42), 2,115 (3,09), 2,126 (3,14), 2,135 (2,50), 2,146 (1,27), 2,170 (0,54), 2,227 (0,65), 2,236 (0,75), 2,271 (0,93), 2,282 (0,84), 2,524 (0,99), 2,707 (1,01), 2,722 (1,52), 2,737 (1,78), 2,752 (1,45), 2,767 (0,89), 3,275 (0,76), 3,294 (1,15), 3,303 (1,69), 3,391 (1,53),

3,400 (1,29), 3,453 (0,67), 3,462 (0,68), 3,489 (0,84), 3,497 (0,79), 3,599 (0,51), 3,624 (1,85), 3,641 (2,31), 3,670 (1,69), 3,698 (1,02), 3,714 (1,01), 3,735 (2,25), 3,757 (1,43), 3,774 (1,16), 3,843 (2,15), 4,724 (1,36), 4,737 (1,44), 4,772 (1,34), 4,781 (2,09), 4,792 (1,37), 5,001 (0,77), 5,042 (8,22), 5,049 (6,72), 5,091 (0,65), 5,260 (1,10), 5,391 (1,28), 5,510 (0,78), 7,883 (0,53), 7,907 (12,15), 7,927 (0,85), 8,632 (4,85).

Ví dụ 223

(5RS,8RS)-8-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,8RS)-8-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (27,3 mg, 90,6 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (1,5 ml) và diclometan (750 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (44,7 mg, 118 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (22 µl, 130 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (9,1 µl, 110 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 18,0 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được là hỗn hợp của các đồng phân không đối quang.

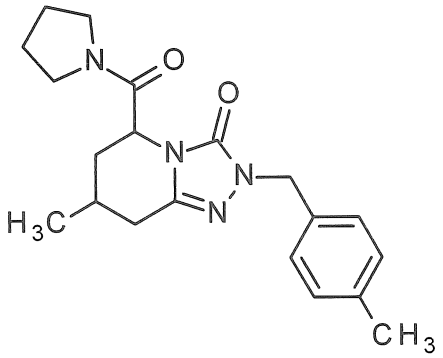
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,89), 0,008 (0,80), 1,166 (8,74), 1,183 (9,03), 1,380 (0,42), 1,396 (1,31), 1,411 (0,71), 1,432 (0,51), 1,442 (0,50), 1,528 (1,03), 1,755 (1,12), 1,770 (2,91), 1,787 (4,30), 1,804 (3,36), 1,821 (0,86), 1,892 (0,84), 1,908 (2,40), 1,925 (2,98), 1,942 (1,80), 1,958 (0,48), 2,040 (1,84), 2,049 (2,25), 2,058 (1,75), 2,271 (16,00), 2,523 (0,60), 2,663 (0,69), 2,677 (0,96), 2,693 (1,06), 2,708 (0,93), 2,723

(0,55), 3,220 (0,49), 3,237 (1,05), 3,250 (1,04), 3,267 (1,83), 3,284 (0,98), 3,335 (2,01), 3,347 (0,81), 3,353 (1,05), 3,364 (1,12), 3,382 (0,52), 3,428 (0,55), 3,445 (1,19), 3,453 (0,91), 3,463 (0,75), 3,470 (1,52), 3,487 (0,68), 3,578 (0,69), 3,595 (1,41), 3,603 (0,76), 3,611 (0,84), 3,619 (1,12), 3,636 (0,52), 4,707 (1,64), 4,738 (1,56), 4,746 (5,65), 4,757 (1,42), 4,799 (3,57), 4,839 (1,59), 7,097 (1,28), 7,118 (10,61), 7,124 (9,75), 7,145 (1,25).

Ví dụ 224

(5RS,7RS)-7-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-7-Metyl-2-(4-metylbenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 199 µmol) đầu tiên được nạp cùng với pyrolidin (25 µl, 300 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyluronium hexaflophosphat (121 mg, 319 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 23,0 mg (29% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

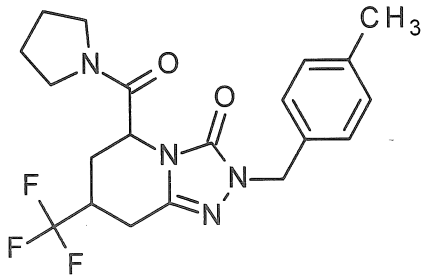
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,013 (3,80), 1,030 (3,91), 1,106 (7,23), 1,329 (0,57), 1,359 (0,58), 1,771 (1,01), 1,788 (1,80), 1,805 (1,54), 1,814 (0,95), 1,860 (0,50), 1,882 (0,68), 1,899 (1,42), 1,916 (1,58), 1,931 (0,91), 2,111 (0,74), 2,141 (0,57), 2,151 (0,79), 2,181 (0,84), 2,270 (10,66), 2,611 (0,49), 2,616 (0,51), 2,646 (0,40), 2,651 (0,45), 2,657 (0,43), 3,076 (2,31), 3,226 (0,41), 3,243 (0,65), 3,256 (0,57), 3,273 (0,92), 3,290

(0,45), 3,339 (0,47), 3,356 (0,93), 3,374 (0,50), 3,386 (0,56), 3,468 (0,59), 3,476 (0,46), 3,493 (0,74), 3,634 (0,73), 3,651 (0,41), 3,659 (0,56), 4,601 (0,62), 4,617 (0,73), 4,628 (0,71), 4,643 (0,61), 4,718 (4,78), 7,128 (16,00).

Ví dụ 225

(5RS,7RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (98,0 mg, 276 µmol) đầu tiên được nạp cùng với pyrolidin (25 µl, 300 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyluronium hexaflophosphat (115 mg, 303 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,4 mg (33% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang) và 8,7 mg (8% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

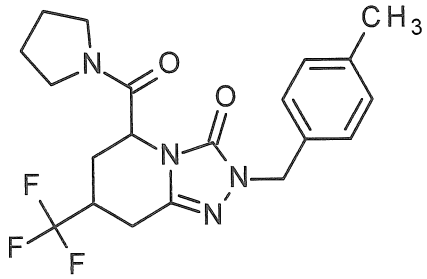
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,44), 0,008 (0,45), 1,777 (0,99), 1,794 (1,60), 1,806 (1,64), 1,822 (1,20), 1,839 (0,52), 1,907 (0,75), 1,924 (2,35), 1,941 (3,00), 1,958 (1,73), 1,975 (0,43), 2,167 (0,74), 2,182 (0,75), 2,197 (1,28), 2,210 (2,06), 2,272 (15,46), 2,523 (0,50), 2,643 (0,56), 2,676 (1,24), 2,687 (1,24), 2,719 (0,94), 2,949 (1,79), 2,983 (1,24), 2,993 (0,80), 3,248 (0,42), 3,265 (0,82), 3,277 (0,98), 3,295 (1,74), 3,332 (1,01), 3,349 (1,49), 3,366 (0,94), 3,379 (0,80), 3,396 (0,43), 3,534 (0,43), 3,551 (0,96), 3,559 (0,83), 3,568 (0,62), 3,576 (1,44), 3,593 (0,64), 3,631 (0,66), 3,648 (1,38), 3,655

(0,63), 3,665 (0,77), 3,673 (0,92), 4,723 (0,92), 4,762 (4,01), 4,782 (3,97), 4,820 (0,94), 4,937 (1,52), 4,947 (1,32), 7,104 (0,72), 7,112 (0,47), 7,127 (16,00), 7,150 (0,70).

Ví dụ 226

(5RS,7RS)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



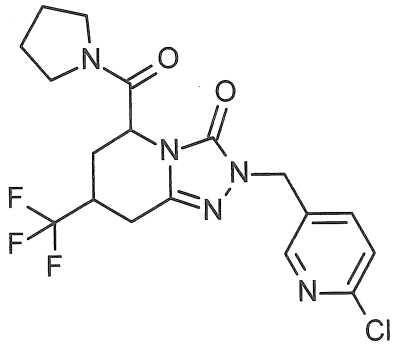
Axit (5RS,7RS)-2-(4-Metylbenzyl)-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (98,0 mg, 276 µmol) đầu tiên được nạp cùng với pyrolidin (25 µl, 300 µmol) trong pyridin/DMF (5/1) (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyluronium hexaflophosphat (115 mg, 303 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,4 mg (33% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang) và 8,7 mg (8% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; MS (ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,69), 0,008 (0,74), 1,665 (0,67), 1,692 (0,67), 1,779 (0,59), 1,785 (0,66), 1,797 (0,98), 1,802 (1,02), 1,817 (0,88), 1,910 (1,28), 1,927 (1,65), 1,944 (0,95), 2,274 (9,27), 2,634 (0,46), 2,665 (0,67), 2,674 (0,77), 2,706 (0,77), 2,863 (0,57), 3,263 (0,51), 3,276 (0,51), 3,293 (0,94), 3,354 (0,43), 3,371 (0,81), 3,389 (0,49), 3,401 (0,51), 3,555 (0,51), 3,562 (0,47), 3,579 (0,82), 3,637 (0,80), 3,654 (0,44), 3,661 (0,50), 4,710 (0,65), 4,724 (0,78), 4,745 (4,83), 7,141 (16,00).

Ví dụ 227

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (23 µl, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 10,2 mg (10% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 43,7 mg (44% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang:

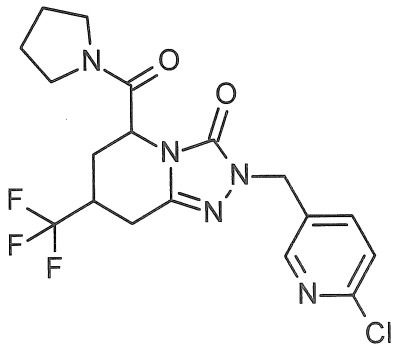
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,37 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,19), -0,008 (9,63), 0,008 (8,89), 0,146 (1,11), 1,635 (1,26), 1,666 (2,81), 1,693 (2,74), 1,726 (1,48), 1,778 (2,37), 1,785 (2,74), 1,795 (3,93), 1,802 (4,00), 1,818 (3,19), 1,893 (1,56), 1,909 (5,48), 1,926 (6,89), 1,944 (4,00), 2,327 (2,07), 2,366 (1,85), 2,523 (8,67), 2,657 (2,15), 2,669 (2,37), 2,688 (2,52), 2,697 (3,04), 2,710 (2,30), 2,729 (3,41), 2,876 (2,44), 2,911 (1,56), 3,012 (1,19), 3,264 (2,44), 3,276 (2,59), 3,351 (2,52), 3,369 (3,70), 3,386 (2,30), 3,399 (2,37), 3,417 (1,26), 3,569 (2,15), 3,586 (3,63), 3,611 (2,00), 3,627 (3,63), 3,652 (1,93), 4,711 (2,74), 4,725

(3,04), 4,738 (2,81), 4,753 (2,44), 4,884 (16,00), 7,516 (6,22), 7,536 (7,63), 7,720 (4,52), 7,727 (4,44), 7,741 (3,85), 7,747 (3,85), 8,328 (6,00), 8,334 (5,70).

Ví dụ 228

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (23 µl, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 10,2 mg (10% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 43,7 mg (44% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang:

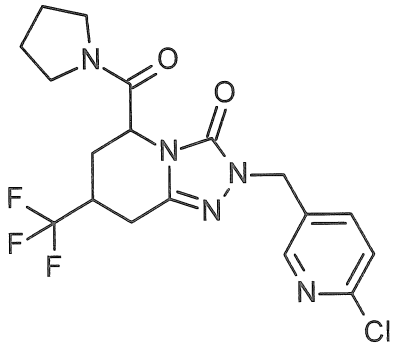
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,54), -0,008 (4,44), 0,008 (3,96), 0,146 (0,54), 1,778 (2,01), 1,795 (3,23), 1,805 (3,35), 1,822 (2,59), 1,906 (1,50), 1,923 (4,73), 1,939 (5,81), 1,957 (3,32), 2,173 (1,47), 2,189 (1,53), 2,203 (1,92), 2,218 (4,02), 2,327 (1,02), 2,366 (0,70), 2,523 (3,03), 2,667 (1,95), 2,694 (2,49), 2,705 (2,59), 2,734 (2,08), 2,962 (3,00), 3,000 (1,92), 3,010 (1,47), 3,250 (0,86), 3,268 (1,72), 3,280 (2,27), 3,297

(5,91), 3,331 (3,03), 3,349 (3,32), 3,366 (2,17), 3,377 (1,72), 3,395 (0,99), 3,532 (0,93), 3,549 (1,98), 3,557 (1,79), 3,574 (3,10), 3,591 (1,31), 3,625 (1,44), 3,641 (2,87), 3,658 (1,63), 3,666 (1,85), 3,683 (0,93), 4,914 (16,00), 4,949 (3,26), 4,964 (2,78), 7,510 (5,78), 7,530 (7,41), 7,692 (4,12), 7,699 (4,12), 7,713 (3,32), 7,719 (3,29), 8,299 (5,72), 8,305 (5,52).

Ví dụ 229

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 42 mg được hòa tan trong 2 ml etanol và 2 ml n-heptan; thể tích nạp: 0,40 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 14,7 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 16,1 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,99 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IB, 250 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

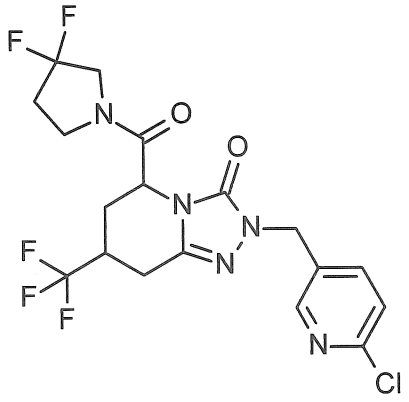
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,30), -0,008 (11,16), 0,008 (10,55), 0,146 (1,30), 1,233 (0,61), 1,778 (1,99), 1,794 (3,20), 1,806 (3,29), 1,822 (2,51), 1,906 (1,47), 1,923 (4,58), 1,940 (5,62), 1,957 (3,29), 2,172 (1,47), 2,188 (1,56), 2,202 (1,73), 2,217 (4,06), 2,328 (1,82), 2,366 (1,64), 2,523 (6,49), 2,669 (2,85), 2,694 (2,42), 2,705 (2,51), 2,710 (2,25), 2,734 (2,16), 2,962 (3,11), 2,998 (1,90), 3,010 (1,47), 3,250 (1,12), 3,267 (2,34), 3,279 (2,77), 3,348 (4,67), 3,365 (2,59), 3,377 (2,08), 3,396 (1,21), 3,531

(0,95), 3,549 (2,08), 3,557 (1,73), 3,574 (3,03), 3,591 (1,30), 3,623 (1,38), 3,640 (2,77), 3,658 (1,64), 3,666 (1,99), 3,682 (0,95), 4,914 (16,00), 4,950 (3,20), 4,961 (3,03), 7,510 (4,93), 7,530 (6,23), 7,692 (3,37), 7,698 (3,63), 7,713 (2,85), 7,719 (2,94), 8,298 (4,15), 8,304 (4,24).

Ví dụ 230

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (40,2 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 10,2 mg chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang) (9% so với lý thuyết), được rửa giải đầu tiên, và 48 mg (44% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

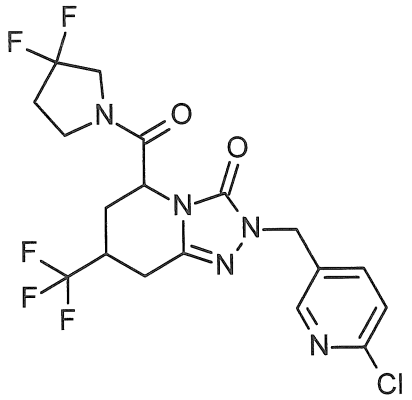
Chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang:

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,62), 0,008 (2,46), 2,112 (0,44), 2,129 (0,51), 2,148 (1,03), 2,164 (1,01), 2,179 (1,06), 2,189 (1,30), 2,205 (0,97), 2,220 (0,94), 2,236 (0,90), 2,259 (1,65), 2,278 (1,76), 2,311 (0,92), 2,327 (0,61), 2,366 (0,55), 2,374 (0,59), 2,394 (1,16), 2,412 (1,03), 2,424 (1,45), 2,440 (1,32), 2,461 (0,88), 2,523 (1,85), 2,563 (1,83), 2,581 (1,41), 2,601 (0,99), 2,619 (0,50), 2,678 (1,36), 2,686 (1,10), 2,707 (1,76), 2,716 (2,61), 2,725 (1,52), 2,747 (1,89), 2,755 (1,78), 2,901 (1,23), 2,970 (2,55), 3,010 (1,85), 3,534 (0,50), 3,545 (1,25), 3,565 (2,55), 3,578 (1,94), 3,596 (1,23), 3,609 (0,42), 3,710 (1,16), 3,750 (1,54), 3,779 (1,76), 3,814 (1,21), 3,889 (0,72), 3,897 (1,17), 3,914 (2,90), 3,932 (3,03), 3,951 (1,12), 4,130 (1,03), 4,157 (0,84), 4,173 (1,56), 4,200 (1,63), 4,234 (0,97), 4,878 (0,59), 4,920 (16,00), 4,951 (2,06), 4,964 (2,22), 5,029 (1,98), 5,042 (1,91), 7,512 (6,06), 7,532 (7,69), 7,695 (3,71), 7,701 (3,78), 7,715 (3,16), 7,722 (3,16), 8,299 (5,17), 8,305 (5,08).

Ví dụ 231

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 48 mg được hòa tan trong 2 ml etanol và 1,5 ml n-heptane; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 16,7 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 17,5 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

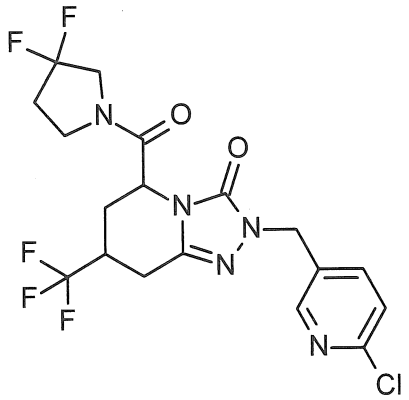
Chất đồng phân đối ảnh 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 5,80 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm]. LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,25), -0,008 (10,99), 0,008 (10,43), 0,146 (1,25), 1,235 (0,77), 2,113 (0,49), 2,128 (0,49), 2,147 (0,97), 2,178 (1,04), 2,190 (1,25), 2,220 (0,97), 2,236 (0,83), 2,257 (1,67), 2,281 (1,74), 2,323 (1,25), 2,328 (1,53), 2,366 (1,32), 2,395 (1,11), 2,424 (1,46), 2,441 (1,25), 2,523 (4,87), 2,563 (2,37), 2,582 (1,67), 2,600 (1,18), 2,665 (1,25), 2,670 (1,67), 2,679 (1,74), 2,687 (1,18), 2,710 (2,50), 2,716 (2,71), 2,726 (1,60), 2,747 (1,88), 2,755 (1,81), 2,911 (1,18), 2,971 (2,50), 3,010 (1,81), 3,545 (1,32), 3,565 (2,64), 3,580 (2,02), 3,596 (1,32), 3,676 (0,42), 3,709 (1,18), 3,751 (1,60), 3,780 (1,81), 3,814 (1,25), 3,896 (1,18), 3,914 (2,92), 3,932 (3,13), 3,951 (1,18), 4,130 (1,04), 4,157 (0,83), 4,173 (1,60), 4,199 (1,60), 4,233 (0,90), 4,879 (0,63), 4,921 (16,00), 4,952 (2,09), 4,964 (2,23), 5,029 (2,02), 5,042 (2,02), 7,512 (6,26), 7,533 (8,00), 7,695 (3,83), 7,701 (3,83), 7,716 (3,20), 7,722 (3,20), 8,299 (5,29), 8,305 (5,08).

Ví dụ 232

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 48 mg được hòa tan trong 2 ml etanol và 1,5 ml n-heptane; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 16,7 mg chất đồng

phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 17,5 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

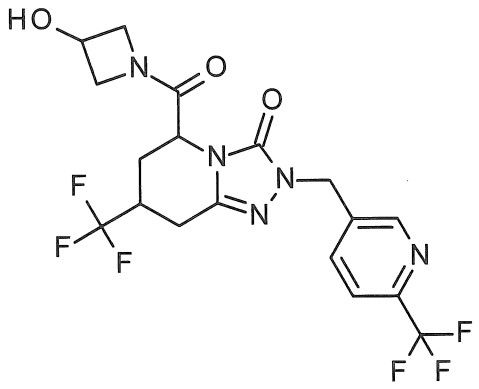
HPLC phân tích bất đối: R_t = 6,78 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,77), -0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,77), 1,234 (0,83), 2,189 (0,94), 2,278 (1,25), 2,323 (1,56), 2,328 (1,97), 2,332 (1,35), 2,366 (2,08), 2,424 (1,14), 2,519 (7,90), 2,523 (6,75), 2,580 (1,25), 2,665 (1,66), 2,670 (2,29), 2,675 (1,87), 2,710 (2,81), 2,716 (1,87), 2,747 (1,35), 2,755 (1,25), 2,970 (1,77), 3,009 (1,25), 3,545 (0,94), 3,565 (1,77), 3,580 (1,35), 3,709 (0,83), 3,751 (0,94), 3,779 (1,35), 3,814 (0,94), 3,896 (0,94), 3,913 (1,97), 3,932 (2,18), 3,950 (0,83), 4,129 (0,73), 4,174 (1,14), 4,199 (1,14), 4,920 (10,91), 4,952 (1,35), 4,964 (1,56), 5,030 (1,25), 5,041 (1,35), 7,512 (4,47), 7,533 (5,82), 7,695 (2,70), 7,701 (2,70), 7,716 (2,29), 7,722 (2,29), 8,299 (3,95), 8,305 (3,84).

Ví dụ 233

(5RS,7RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-3-Oxo-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (53,0 mg, 129 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (1,0 ml) và DMF (2,0 ml) ở 0°C. Sau đó, 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (63,7 mg, 168 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (59 µl, 340 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở 0°C trong 60

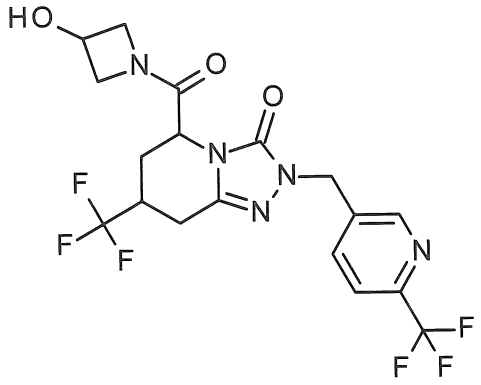
phút, azetidin-3-ol hydroclorua (17,0 mg, 155 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 20,5 mg (34% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,82), 0,008 (2,65), 1,236 (0,44), 2,073 (0,95), 2,126 (0,46), 2,145 (1,11), 2,163 (1,78), 2,177 (3,07), 2,190 (4,53), 2,199 (4,11), 2,231 (0,66), 2,328 (0,52), 2,523 (1,78), 2,657 (1,32), 2,666 (1,33), 2,686 (1,72), 2,695 (2,51), 2,704 (1,73), 2,726 (1,98), 2,875 (0,84), 2,905 (1,25), 2,966 (3,44), 2,975 (2,41), 3,005 (2,56), 3,017 (2,01), 3,650 (2,51), 3,659 (1,87), 3,669 (1,95), 3,677 (2,75), 4,027 (1,52), 4,040 (1,57), 4,074 (2,71), 4,089 (2,90), 4,114 (1,38), 4,129 (1,25), 4,144 (1,26), 4,153 (1,29), 4,170 (1,07), 4,461 (0,99), 4,479 (2,15), 4,498 (3,22), 4,520 (2,29), 4,542 (3,24), 4,562 (1,86), 4,579 (0,71), 4,728 (2,11), 4,741 (3,29), 4,749 (2,58), 4,760 (1,45), 5,018 (1,29), 5,043 (10,99), 5,049 (11,28), 5,787 (0,60), 5,801 (0,60), 5,830 (3,51), 5,835 (3,85), 5,844 (4,03), 5,850 (3,07), 7,917 (16,00), 7,948 (0,54), 8,645 (5,51), 8,681 (0,49).

Ví dụ 234

(5RS,7RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 20,5 mg được hòa tan trong 1 ml etanol và 1 ml isopropanol; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải:

n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 6,1 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 7,4 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

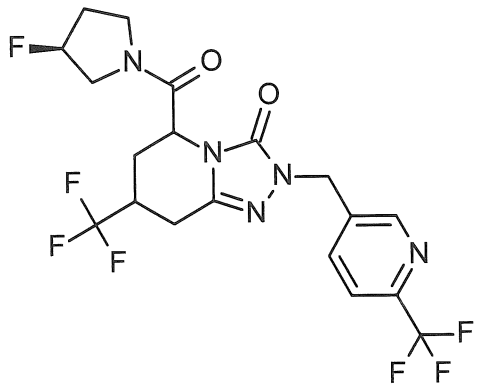
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,34 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IB-3-3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/i-propanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,456 (0,65), 2,145 (1,08), 2,162 (1,77), 2,189 (4,32), 2,230 (0,66), 2,328 (0,77), 2,366 (0,54), 2,657 (1,22), 2,665 (1,38), 2,694 (2,29), 2,704 (1,66), 2,726 (1,80), 2,916 (1,19), 2,965 (3,27), 2,994 (1,08), 3,005 (2,36), 3,017 (1,85), 3,650 (2,33), 3,659 (1,80), 3,677 (2,57), 4,026 (1,47), 4,039 (1,45), 4,073 (2,54), 4,089 (2,75), 4,113 (1,31), 4,129 (1,19), 4,144 (1,21), 4,153 (1,22), 4,170 (1,01), 4,460 (0,89), 4,478 (2,03), 4,498 (3,01), 4,521 (2,19), 4,542 (3,08), 4,561 (1,75), 4,578 (0,70), 4,728 (2,01), 4,740 (3,10), 5,019 (1,22), 5,042 (10,30), 5,049 (10,63), 5,784 (0,61), 5,798 (0,56), 5,831 (4,09), 5,841 (4,20), 7,917 (16,00), 8,645 (6,64), 8,682 (0,65).

Ví dụ 235

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-3-Oxo-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 244 µmol) và (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (33,7 mg, 268 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (2,0 ml) và DMF (4,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 580 µmol) và HBTU

(120 mg, 317 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch nước amoni clorua bão hòa và dietyl ete được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết hai lần bằng dietyl ether. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 9,5 mg (8% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân), được rửa giải đầu tiên, và 81,0 mg (69% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân), được rửa giải sau đó, được phân tách.

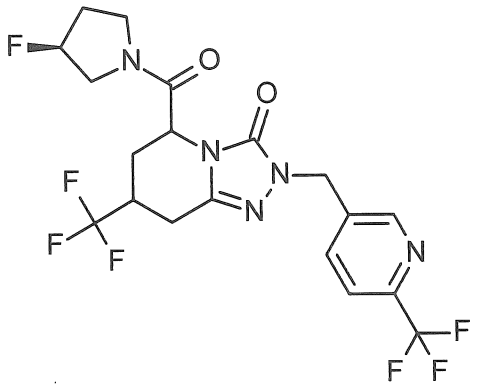
Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân):

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,146 (0,42), 1,629 (0,89), 1,660 (1,92), 1,689 (2,14), 1,739 (1,24), 2,096 (1,31), 2,156 (1,24), 2,230 (1,52), 2,260 (1,60), 2,327 (1,24), 2,366 (0,89), 2,679 (2,18), 2,711 (3,02), 2,719 (3,47), 2,751 (3,40), 2,891 (3,33), 2,930 (2,23), 3,027 (1,55), 3,137 (0,61), 3,400 (0,80), 3,440 (0,66), 3,509 (0,80), 3,564 (0,92), 3,611 (1,71), 3,661 (1,60), 3,687 (2,09), 3,714 (1,57), 3,747 (1,20), 3,828 (0,82), 3,855 (0,84), 3,877 (1,66), 3,900 (1,67), 3,932 (1,62), 3,955 (1,78), 3,980 (0,98), 4,011 (0,71), 4,044 (0,52), 4,675 (0,85), 4,689 (0,85), 4,702 (0,96), 4,716 (0,89), 4,726 (0,92), 4,741 (2,04), 4,754 (2,02), 4,768 (1,95), 4,782 (1,10), 4,808 (0,89), 4,822 (0,98), 4,834 (1,01), 4,849 (0,80), 5,015 (16,00), 5,269 (1,05), 5,349 (0,71), 5,402 (1,38), 5,481 (0,75), 5,527 (0,75), 7,908 (3,10), 7,928 (10,34), 7,944 (6,14), 7,963 (1,78), 8,112 (0,42), 8,677 (8,03).

Ví dụ 236

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-3-Oxo-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 244 µmol) và (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (33,7 mg, 268 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (2,0 ml) và DMF (4,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 580 µmol) và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (120 mg, 317 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch nước amoni clorua bão hòa và dietyl ete được thêm vào. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết hai lần bằng dietyl ether. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 9,5 mg (8% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân), được rửa giải đầu tiên, và 81,0 mg (69% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân), được rửa giải sau đó, được phân tách.

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân):

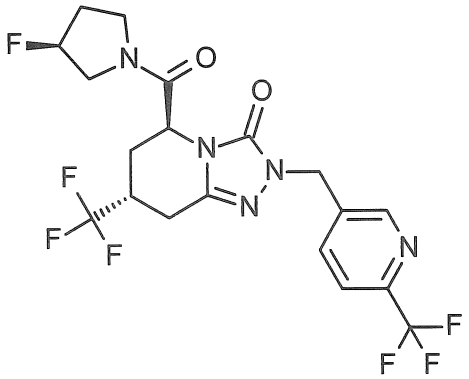
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,65), 0,008 (1,33), 2,125 (0,90), 2,141 (1,33), 2,160 (1,40), 2,171 (1,70), 2,205 (1,37), 2,215 (1,80), 2,227 (2,15), 2,236 (2,62), 2,248 (2,33), 2,277 (1,60), 2,293 (1,58), 2,328 (0,94), 2,366 (0,44), 2,518 (1,76), 2,523 (1,38), 2,670 (0,51), 2,675 (0,45), 2,686 (0,78), 2,695 (0,80), 2,710 (1,42), 2,724 (2,01), 2,734 (1,28), 2,755 (1,22), 2,763 (1,34), 2,890 (0,98), 2,925 (0,89), 2,981 (2,29), 3,019 (1,52), 3,354 (0,76), 3,380 (0,82), 3,408 (0,70), 3,434 (0,43), 3,443 (0,41), 3,519 (0,48), 3,530 (0,61), 3,541 (0,44), 3,570 (0,90), 3,592 (0,74), 3,620 (1,36), 3,643 (1,74), 3,672

(1,58), 3,689 (0,92), 3,700 (0,92), 3,738 (0,40), 3,765 (0,48), 3,796 (0,63), 3,831 (0,52), 3,852 (1,09), 3,884 (0,51), 3,892 (0,68), 3,930 (0,43), 3,964 (0,61), 3,990 (1,28), 4,017 (0,63), 4,054 (0,48), 4,922 (0,72), 4,937 (0,76), 4,971 (1,02), 4,986 (1,01), 5,017 (0,52), 5,048 (12,85), 5,073 (0,76), 5,084 (1,10), 5,269 (0,96), 5,358 (0,56), 5,403 (1,14), 5,490 (0,53), 5,524 (0,47), 7,919 (16,00), 8,644 (4,92).

Ví dụ 237

(5S,7R)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 66 mg được hòa tan trong 6 ml isopropanol; thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 40:60; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 28,8 mg (5S,7R)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1), được rửa giải đầu tiên, và 28,8 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

Sự quay đặc hiệu: +42,51 (589 nm, 0,5450 g/100 cm^3 MeOH)

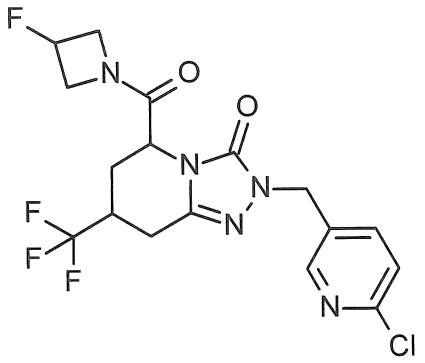
HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,38 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IB-3-3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/i-propanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,13), 1,261 (0,42), 2,108 (0,76), 2,120 (0,83), 2,143 (1,30), 2,172 (2,16), 2,204 (1,57), 2,215 (1,43), 2,235 (1,93), 2,250 (1,89), 2,295 (2,57), 2,328 (1,22), 2,523 (1,13), 2,682 (1,10), 2,697 (0,67), 2,710 (1,91), 2,721 (2,02), 2,735 (1,15), 2,750 (1,64), 2,764 (1,04), 2,925 (1,09), 2,934 (1,13), 2,946 (1,01), 2,954 (0,95), 2,981 (3,14), 3,018 (1,94), 3,029 (1,47), 3,346 (0,77), 3,356 (1,00), 3,375 (0,96), 3,384 (0,72), 3,402 (0,97), 3,434 (0,80), 3,443 (0,80), 3,497 (0,57), 3,505 (0,62), 3,533 (0,87), 3,541 (0,80), 3,623 (0,85), 3,646 (2,19), 3,674 (2,40), 3,691 (1,42), 3,700 (1,79), 3,716 (0,76), 3,738 (0,78), 3,766 (0,41), 3,774 (0,45), 3,799 (0,64), 3,806 (0,65), 3,831 (0,97), 3,853 (1,74), 3,877 (0,84), 3,893 (0,73), 3,901 (0,69), 3,930 (0,83), 3,960 (0,62), 3,987 (0,87), 4,019 (0,51), 4,924 (1,35), 4,937 (1,45), 4,972 (2,03), 4,986 (2,00), 5,004 (0,50), 5,016 (0,79), 5,045 (14,11), 5,269 (1,26), 5,394 (1,60), 5,401 (1,65), 5,524 (0,88), 7,919 (16,00), 7,943 (0,44), 8,644 (5,11).

Ví dụ 238

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (31,3 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC

điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 7,90 mg (8% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 31 mg (30% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

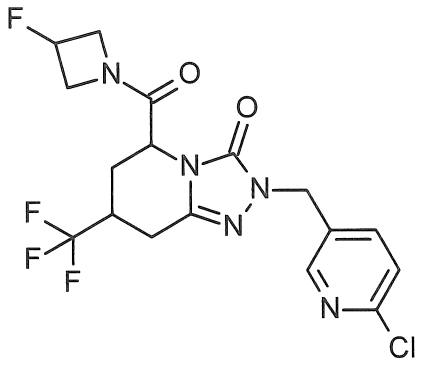
Chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang:

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,51), -0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,62), 1,679 (1,16), 1,708 (1,86), 1,739 (1,28), 2,323 (1,86), 2,328 (2,20), 2,332 (1,62), 2,366 (2,43), 2,456 (1,39), 2,523 (7,77), 2,665 (1,97), 2,670 (2,55), 2,675 (2,09), 2,710 (3,94), 2,752 (2,32), 2,867 (2,32), 2,902 (1,28), 2,992 (0,93), 3,969 (0,70), 4,450 (2,67), 4,463 (2,55), 4,478 (2,90), 4,492 (2,09), 4,669 (0,70), 4,902 (6,96), 5,382 (0,70), 5,513 (0,70), 7,517 (3,13), 7,538 (4,06), 7,734 (2,32), 7,754 (1,97), 8,340 (3,36).

Ví dụ 239

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-floazetidin hydroclorua (31,3 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC

điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 7,90 mg (8% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 31 mg (30% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

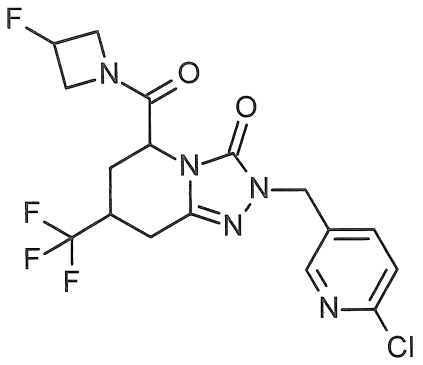
Chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang:

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,12), -0,008 (9,92), 0,008 (7,26), 0,146 (0,94), 2,187 (2,13), 2,221 (2,54), 2,253 (3,31), 2,327 (1,83), 2,366 (1,59), 2,524 (5,08), 2,670 (2,24), 2,684 (3,19), 2,696 (3,25), 2,710 (1,83), 2,725 (2,60), 2,968 (5,90), 3,003 (3,66), 3,017 (2,36), 3,978 (1,59), 4,039 (1,83), 4,287 (1,71), 4,427 (2,13), 4,460 (1,83), 4,488 (2,07), 4,737 (5,90), 4,751 (5,49), 4,919 (16,00), 5,358 (1,30), 5,502 (1,24), 7,510 (6,85), 7,531 (8,56), 7,701 (5,73), 7,708 (3,31), 7,721 (4,84), 8,307 (9,03).

Ví dụ 240

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



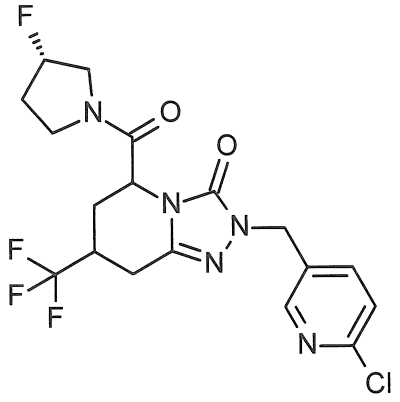
(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 30 mg được hòa tan trong 2,5 ml etanol và 1,5 ml n-heptane; thể tích nạp: 0,7 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 40:60; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 8 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 8,8 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,56 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,23), 0,008 (9,60), 0,146 (0,98), 1,234 (0,80), 2,104 (0,74), 2,121 (0,98), 2,138 (1,85), 2,155 (2,34), 2,169 (2,22), 2,186 (2,15), 2,223 (2,58), 2,252 (3,32), 2,283 (1,23), 2,327 (2,28), 2,366 (2,15), 2,523 (9,23), 2,610 (0,49), 2,669 (2,71), 2,685 (3,38), 2,695 (3,38), 2,709 (2,65), 2,725 (2,58), 2,934 (1,91), 2,943 (2,09), 2,968 (5,97), 3,002 (3,57), 3,013 (2,40), 3,374 (0,68), 3,402 (0,55), 3,950 (1,29), 3,977 (1,60), 4,006 (1,48), 4,039 (1,91), 4,207 (0,92), 4,219 (0,98), 4,235 (1,60), 4,251 (1,78), 4,261 (1,54), 4,279 (1,42), 4,287 (1,72), 4,304 (1,54), 4,333 (0,68), 4,398 (1,66), 4,423 (2,15), 4,459 (1,72), 4,484 (2,03), 4,621 (0,80), 4,633 (0,98), 4,645 (0,86), 4,671 (1,42), 4,687 (1,60), 4,713 (1,60), 4,736 (6,09), 4,751 (5,29), 4,881 (0,68), 4,919 (16,00), 4,967 (0,68), 5,336 (0,49), 5,359 (1,23), 5,401 (0,92), 5,503 (1,23), 5,550 (1,11), 7,511 (6,46), 7,532 (8,25), 7,701 (5,54), 7,721 (4,49), 7,727 (2,77), 8,307 (8,31).

Ví dụ 241

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (35,2 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại

bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 11,2 mg (30% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân), được rửa giải đầu tiên, và 54 mg (30% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân), được rửa giải sau đó, được phân tách.

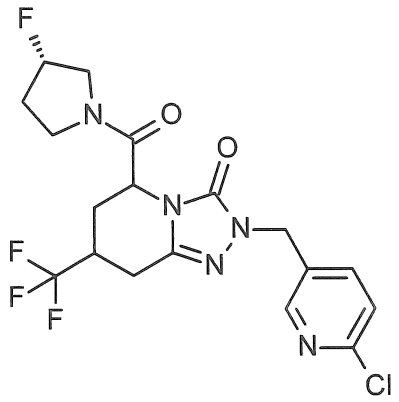
Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân):

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,86), -0,033 (0,47), -0,025 (0,56), -0,022 (0,65), -0,008 (16,00), 0,008 (14,19), 0,018 (0,98), 0,146 (1,86), 1,620 (0,42), 1,651 (1,07), 1,664 (0,37), 1,681 (1,07), 1,695 (0,70), 1,704 (0,74), 1,711 (0,60), 1,731 (0,65), 2,051 (0,33), 2,094 (0,65), 2,111 (0,65), 2,124 (0,65), 2,156 (0,56), 2,211 (0,60), 2,226 (0,70), 2,259 (0,79), 2,323 (1,21), 2,327 (1,58), 2,332 (1,16), 2,366 (1,35), 2,523 (5,30), 2,578 (0,60), 2,589 (0,56), 2,594 (0,56), 2,670 (2,70), 2,702 (1,49), 2,710 (3,26), 2,742 (1,86), 2,882 (1,77), 2,922 (1,21), 2,999 (0,74), 3,019 (0,93), 3,043 (0,60), 3,271 (0,51), 3,351 (0,88), 3,368 (0,74), 3,379 (0,47), 3,399 (0,51), 3,426 (0,42), 3,436 (0,37), 3,506 (0,42), 3,514 (0,42), 3,525 (0,42), 3,534 (0,37), 3,556 (0,56), 3,583 (0,47), 3,608 (0,98), 3,622 (0,74), 3,636 (0,65), 3,649 (0,74), 3,656 (0,88), 3,682 (1,07), 3,690 (0,70), 3,707 (0,70), 3,718 (0,60), 3,745 (0,60), 3,792 (0,37), 3,824 (0,60), 3,832 (0,37), 3,849 (0,47), 3,871 (0,74), 3,894 (0,84), 3,910 (0,47), 3,919 (0,70), 3,927 (0,88), 3,954 (0,88), 3,974 (0,51), 4,005 (0,37), 4,664 (0,42), 4,678 (0,51), 4,691 (0,47), 4,706 (0,51), 4,714 (0,60), 4,729 (1,07), 4,743 (1,02), 4,756 (1,07), 4,771 (0,56), 4,796 (0,51), 4,810 (0,56), 4,823 (0,56), 4,838 (0,60), 4,890 (9,02), 4,930 (0,37), 5,269 (0,51), 5,277 (0,56), 5,347 (0,42), 5,400 (0,70), 5,478 (0,37), 5,526 (0,37), 7,516 (3,53), 7,536 (4,42), 7,719 (1,49), 7,726 (2,47), 7,733 (1,81), 7,739 (1,40), 7,746 (2,09), 7,754 (1,44), 8,332 (3,49).

Ví dụ 242

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (35,2 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 11,2 mg (30% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân), được rửa giải đầu tiên, và 54 mg (30% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân), được rửa giải sau đó, được phân tách.

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân):

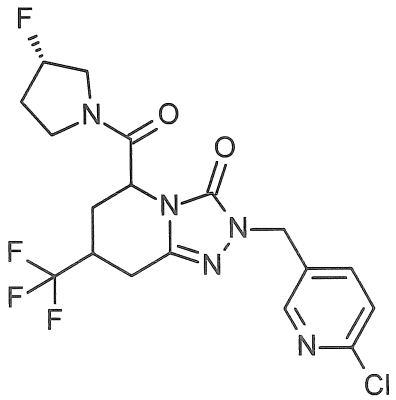
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,48), -0,008 (4,34), 0,008 (3,69), 0,146 (0,48), 2,132 (1,45), 2,150 (1,72), 2,161 (2,14), 2,196 (1,69), 2,205 (2,00), 2,226 (3,10), 2,239 (2,31), 2,278 (2,03), 2,322 (1,03), 2,327 (1,07), 2,332 (0,72), 2,366 (0,52), 2,523 (2,31), 2,674 (1,48), 2,685 (0,86), 2,714 (2,38), 2,724 (1,38), 2,744 (1,41), 2,753 (1,45), 2,908 (1,03), 2,973 (2,66), 3,011 (1,69), 3,356 (1,03), 3,373 (1,00), 3,402 (0,83), 3,437 (0,55), 3,512 (0,55), 3,520 (0,62), 3,564 (1,07), 3,586 (0,86), 3,613 (1,62), 3,631 (1,83), 3,667 (1,90), 3,695 (1,14), 3,728 (0,45), 3,761 (0,52), 3,793 (0,66), 3,824 (0,55), 3,847 (1,21), 3,866 (0,62), 3,889 (0,72), 3,925 (0,45), 3,958 (0,59), 3,986 (1,45), 4,012 (0,76), 4,050 (0,55), 4,875 (0,45), 4,921 (16,00), 4,957 (1,34), 4,969 (1,21), 5,013 (1,00), 5,025

(0,97), 5,067 (1,07), 5,265 (1,03), 5,355 (0,62), 5,399 (1,31), 5,487 (0,59), 5,522 (0,52), 7,511 (6,45), 7,532 (8,07), 7,691 (2,24), 7,698 (4,55), 7,705 (2,69), 7,712 (2,00), 7,719 (3,76), 7,725 (2,14), 8,304 (5,21).

Ví dụ 243

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 54 mg được hòa tan trong 1 ml etanol và 1 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,01 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 15,1 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 15,9 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,65 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

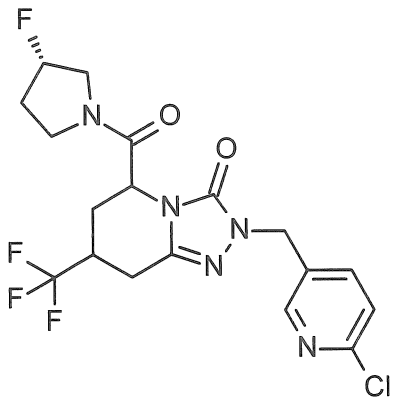
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,26), -0,008 (10,67), 0,008 (11,41), 0,147 (1,43), 0,857 (0,97), 0,877 (0,92), 2,118 (1,43), 2,135 (1,78), 2,165 (3,38), 2,196 (2,24), 2,207 (2,29), 2,225 (2,58), 2,242 (2,70), 2,263 (1,84), 2,282 (3,78), 2,322 (3,50), 2,327 (3,56), 2,332 (2,87), 2,366 (2,29), 2,523 (10,27), 2,670 (4,07), 2,688 (1,26), 2,701 (2,01), 2,710 (4,65), 2,726 (1,72), 2,740 (2,24), 2,755 (1,55), 2,877 (0,92), 2,897 (1,26), 2,940 (1,72), 2,972 (4,36), 3,008 (2,70), 3,020 (2,18), 3,368 (2,12), 3,397 (1,66), 3,427

(1,26), 3,492 (0,97), 3,526 (1,26), 3,537 (1,09), 3,615 (1,26), 3,637 (2,81), 3,667 (3,67), 3,693 (2,92), 3,713 (1,09), 3,732 (1,03), 3,802 (1,03), 3,825 (1,66), 3,845 (2,41), 3,866 (1,55), 3,889 (1,26), 3,896 (1,09), 3,921 (1,09), 3,953 (1,15), 3,979 (1,43), 4,876 (0,97), 4,915 (16,00), 4,957 (3,21), 4,970 (2,92), 5,266 (1,72), 5,391 (2,47), 5,409 (1,38), 5,524 (1,38), 7,511 (9,00), 7,532 (10,67), 7,692 (2,87), 7,698 (6,02), 7,705 (3,73), 7,712 (2,29), 7,719 (5,16), 7,725 (2,92), 8,300 (7,80).

Ví dụ 244

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 54 mg được hòa tan trong 1 ml etanol và 1 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,01 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 15,1 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 15,9 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,15 phút, d.e. = 93% [cột: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

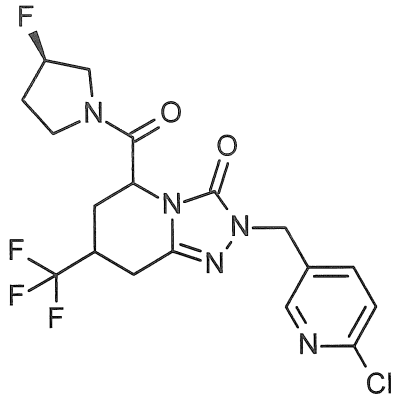
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,36), 0,008 (2,14), 2,116 (1,14), 2,132 (1,25), 2,150 (1,89), 2,166 (1,40), 2,181 (1,17), 2,196 (1,36), 2,205 (1,97), 2,226 (3,32), 2,239 (2,34), 2,274 (1,40), 2,327 (0,75), 2,366 (0,56), 2,523 (2,11), 2,670 (0,81), 2,675

(1,30), 2,684 (0,93), 2,705 (1,33), 2,715 (2,12), 2,724 (1,17), 2,745 (1,53), 2,753 (1,41), 2,895 (0,95), 2,964 (2,30), 2,975 (1,56), 3,003 (1,68), 3,014 (1,31), 3,355 (2,49), 3,373 (1,63), 3,384 (1,05), 3,401 (0,76), 3,512 (0,76), 3,521 (0,79), 3,564 (1,60), 3,587 (1,26), 3,614 (1,91), 3,630 (1,82), 3,656 (1,02), 3,666 (0,92), 3,682 (0,50), 3,761 (0,51), 3,782 (0,56), 3,791 (0,58), 3,848 (0,48), 3,880 (0,64), 3,888 (0,58), 3,965 (0,74), 3,988 (1,92), 4,012 (0,76), 4,049 (0,84), 4,078 (0,56), 4,922 (16,00), 5,014 (1,53), 5,027 (1,50), 5,067 (1,64), 5,076 (0,99), 5,274 (0,94), 5,356 (0,94), 5,406 (0,90), 5,487 (0,90), 7,512 (4,52), 7,532 (5,71), 7,691 (1,70), 7,698 (3,25), 7,705 (1,96), 7,712 (1,54), 7,719 (2,69), 7,726 (1,59), 8,304 (3,85).

Ví dụ 245

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R)-3-flopyrolidin hydroclorua (35,2 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 20,1 mg (10% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân),

được rửa giải đầu tiên, và 46 mg (44% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân), được rửa giải sau đó, được phân tách.

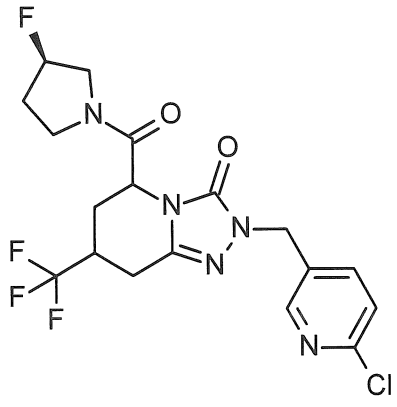
Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân):

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,12), -0,008 (10,52), 0,008 (7,16), 0,146 (1,12), 2,115 (1,37), 2,162 (2,24), 2,181 (1,43), 2,205 (2,05), 2,227 (3,24), 2,272 (1,99), 2,323 (1,99), 2,328 (2,18), 2,337 (0,93), 2,366 (1,06), 2,523 (4,54), 2,670 (2,30), 2,711 (2,49), 2,724 (1,43), 2,741 (1,43), 2,754 (1,49), 2,895 (1,18), 2,972 (2,61), 3,011 (1,74), 3,372 (1,31), 3,400 (0,93), 3,437 (0,62), 3,487 (0,81), 3,512 (0,75), 3,524 (0,81), 3,564 (1,18), 3,586 (1,00), 3,613 (1,74), 3,633 (1,87), 3,667 (1,99), 3,696 (1,18), 3,713 (0,68), 3,734 (0,62), 3,763 (0,56), 3,793 (0,87), 3,825 (0,56), 3,848 (1,25), 3,867 (0,75), 3,889 (0,68), 3,917 (0,56), 3,966 (0,68), 3,986 (1,56), 4,018 (0,75), 4,047 (0,81), 4,082 (0,56), 4,921 (16,00), 4,958 (1,31), 4,969 (1,25), 5,011 (1,25), 5,026 (1,25), 5,064 (1,06), 5,273 (1,06), 5,345 (0,68), 5,353 (0,75), 5,401 (1,56), 5,493 (0,68), 5,521 (0,68), 7,511 (6,91), 7,532 (8,53), 7,692 (2,24), 7,698 (4,61), 7,705 (2,86), 7,712 (2,12), 7,719 (3,98), 7,725 (2,49), 8,305 (6,16).

<u>Ví dụ 246</u>

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 45,8 mg được hòa tan trong 2,5 ml etanol, 2,5 ml n-heptan và 1 ml diclometan; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải:

n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 19,8 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 16 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

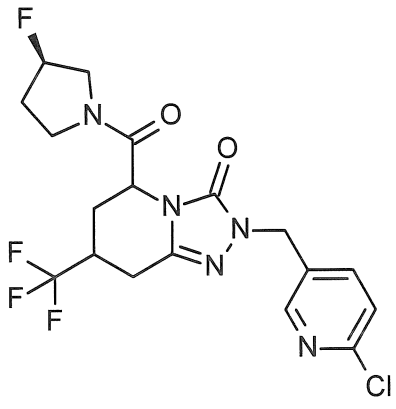
HPLC phân tích bất đối: R_t = 7,02 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,66), -0,008 (6,74), 0,008 (5,83), 0,146 (0,71), 0,846 (0,63), 0,862 (0,58), 1,086 (0,66), 1,102 (0,79), 1,236 (0,76), 2,115 (1,06), 2,131 (1,22), 2,150 (1,80), 2,181 (1,09), 2,204 (1,85), 2,226 (3,25), 2,273 (1,27), 2,327 (1,01), 2,332 (0,71), 2,366 (0,91), 2,523 (3,17), 2,665 (0,89), 2,670 (1,19), 2,674 (1,47), 2,684 (1,01), 2,714 (2,21), 2,723 (1,27), 2,745 (1,62), 2,753 (1,47), 2,887 (0,96), 2,963 (2,33), 3,003 (1,70), 3,014 (1,34), 3,355 (1,09), 3,373 (1,09), 3,383 (0,74), 3,401 (0,61), 3,512 (0,76), 3,520 (0,79), 3,564 (1,62), 3,586 (1,27), 3,614 (1,90), 3,630 (1,83), 3,657 (1,01), 3,665 (0,94), 3,683 (0,51), 3,759 (0,51), 3,783 (0,66), 3,857 (0,48), 3,880 (0,63), 3,964 (0,76), 3,986 (1,93), 4,020 (0,74), 4,046 (0,86), 4,080 (0,61), 4,922 (16,00), 5,014 (1,55), 5,026 (1,52), 5,067 (1,67), 5,274 (0,94), 5,357 (0,91), 5,407 (0,89), 5,489 (0,89), 7,512 (4,74), 7,532 (6,03), 7,691 (1,85), 7,698 (3,37), 7,705 (2,03), 7,712 (1,70), 7,719 (2,87), 7,726 (1,67), 8,304 (4,13).

Ví dụ 247

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 45,8 mg được hòa tan trong 2,5 ml etanol, 2,5 ml n-heptan và 1 ml diclometan; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 19,8 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 16 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

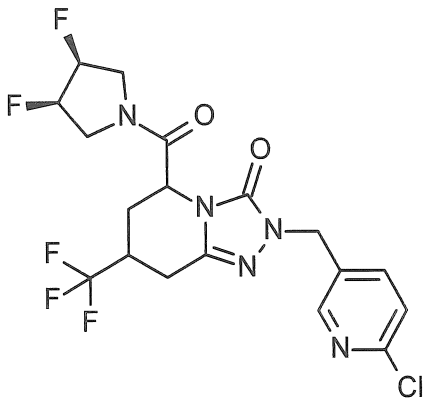
HPLC phân tích bất đối: R_t = 9,14 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,57), 0,008 (11,20), 0,146 (1,25), 0,857 (0,52), 1,021 (0,73), 1,102 (0,59), 1,234 (1,22), 1,976 (0,70), 2,003 (0,70), 2,082 (0,63), 2,108 (1,22), 2,133 (1,91), 2,167 (3,17), 2,194 (2,37), 2,225 (2,23), 2,233 (2,40), 2,241 (2,71), 2,282 (3,83), 2,327 (2,57), 2,366 (1,46), 2,590 (1,08), 2,672 (3,41), 2,687 (1,22), 2,701 (2,30), 2,711 (3,83), 2,725 (1,81), 2,741 (2,26), 2,755 (1,57), 2,933 (1,67), 2,970 (4,52), 3,010 (2,92), 3,021 (2,23), 3,339 (1,53), 3,350 (1,70), 3,369 (1,53), 3,395 (1,60), 3,427 (1,46), 3,437 (1,25), 3,499 (0,97), 3,526 (1,29), 3,536 (1,32), 3,618 (1,18), 3,641 (2,89), 3,668 (3,65), 3,694 (2,78), 3,712 (1,04), 3,730 (1,43), 3,768 (0,70), 3,795 (0,94), 3,822 (1,46), 3,847 (2,54), 3,869 (1,39), 3,888 (1,01), 3,921 (1,36), 3,956 (0,80), 3,980 (1,36), 4,011 (0,97), 4,875 (1,01), 4,916 (16,00), 4,957 (3,23), 4,971 (3,06), 5,268 (1,74), 5,398 (2,64), 5,521 (1,22), 7,512 (8,10), 7,532 (10,33), 7,698 (5,46), 7,704 (3,72), 7,719 (4,49), 7,725 (2,96), 8,301 (7,48), 17,633 (0,52).

Ví dụ 248

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (40,2 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 15,5 mg (13% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 59 mg (54% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang:

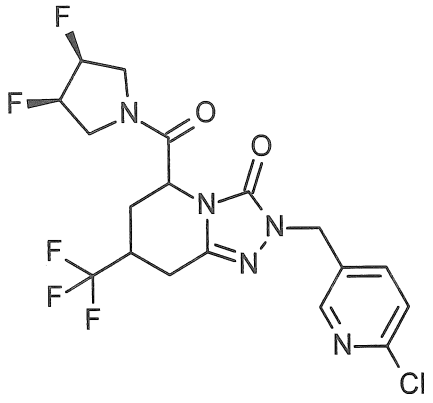
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,14), -0,008 (10,54), 0,007 (8,83), 0,145 (1,14), 1,635 (1,97), 1,663 (2,16), 1,697 (1,84), 1,728 (1,65), 2,327 (1,84), 2,366 (1,40), 2,522 (7,49), 2,559 (3,05), 2,669 (2,16), 2,679 (2,60), 2,711 (4,06), 2,719 (3,43), 2,752 (3,94), 2,884 (3,43), 2,924 (2,41), 2,992 (1,65), 3,002 (1,78), 3,011 (1,84), 3,507 (1,27), 3,517 (1,52), 3,551 (1,71), 3,559 (1,84), 3,570 (1,27), 3,605 (1,33), 3,614 (1,02), 3,638 (1,52), 3,651 (1,46), 3,671 (1,14), 3,684 (1,02), 3,696 (1,40), 3,709 (1,33), 3,729 (1,40), 3,743 (1,40), 3,766 (1,08), 3,779 (1,40), 3,792 (1,59), 3,805 (1,71), 3,818 (1,40), 3,826 (1,46), 3,839 (1,40), 3,867 (1,21), 3,906 (1,08), 4,083 (1,14), 4,097 (1,27), 4,110 (1,65), 4,125 (2,10), 4,143 (1,33), 4,153 (1,97), 4,169 (1,52), 4,709 (2,03), 4,723 (2,60),

4,735 (2,79), 4,751 (2,29), 4,760 (1,59), 4,890 (16,00), 4,920 (3,68), 5,245 (1,27), 5,273 (1,40), 5,283 (1,27), 5,306 (0,95), 5,319 (1,02), 5,325 (1,02), 5,340 (1,08), 5,368 (1,27), 5,378 (1,52), 5,391 (1,40), 5,404 (1,46), 5,413 (1,21), 5,426 (0,89), 5,435 (0,95), 5,449 (1,14), 5,458 (1,02), 5,469 (1,02), 5,483 (0,95), 7,514 (6,16), 7,535 (7,43), 7,698 (0,89), 7,716 (3,05), 7,723 (3,11), 7,727 (3,43), 7,734 (3,75), 7,743 (2,48), 7,748 (2,73), 7,754 (2,54), 8,302 (1,21), 8,325 (3,62), 8,331 (6,92), 8,338 (4,00).

Ví dụ 249

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (88,0 mg, 234 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (115 mg, 304 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (40,2 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 15,5 mg (13% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 59 mg (54% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

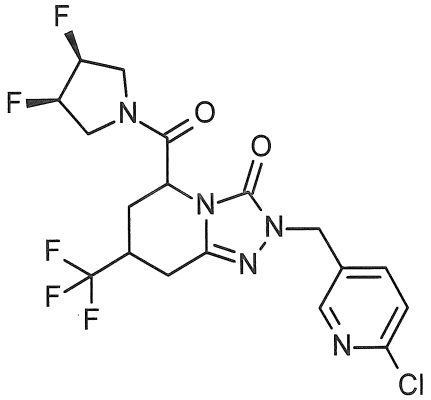
Chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang:

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,00), 0,008 (2,78), 1,030 (0,77), 1,045 (0,77), 2,122 (0,58), 2,138 (0,63), 2,156 (1,24), 2,172 (1,13), 2,187 (1,27), 2,203 (2,42), 2,210 (2,40), 2,219 (2,23), 2,232 (1,38), 2,274 (1,85), 2,305 (1,07), 2,328 (0,55), 2,366 (0,44), 2,670 (0,72), 2,676 (1,60), 2,689 (1,05), 2,706 (1,90), 2,717 (2,84), 2,728 (1,35), 2,746 (2,23), 2,757 (1,62), 2,881 (1,27), 2,963 (3,19), 2,975 (2,18), 3,003 (2,37), 3,015 (1,87), 3,492 (0,83), 3,501 (0,91), 3,534 (1,38), 3,542 (1,27), 3,584 (1,35), 3,643 (0,94), 3,656 (0,85), 3,676 (0,72), 3,689 (0,74), 3,700 (1,57), 3,714 (1,43), 3,733 (1,07), 3,748 (0,99), 3,764 (0,72), 3,777 (0,74), 3,797 (0,55), 3,810 (0,55), 3,840 (0,66), 3,853 (0,94), 3,868 (1,24), 3,888 (1,18), 3,907 (0,99), 4,041 (0,72), 4,055 (0,99), 4,069 (0,63), 4,088 (0,99), 4,103 (0,96), 4,117 (0,66), 4,131 (0,69), 4,152 (0,58), 4,167 (0,63), 4,180 (0,58), 4,195 (1,16), 4,211 (0,69), 4,224 (0,58), 4,240 (0,55), 4,878 (0,61), 4,918 (16,00), 4,963 (0,66), 4,990 (3,00), 5,004 (4,43), 5,259 (0,83), 5,267 (0,94), 5,286 (0,94), 5,294 (0,94), 5,307 (0,55), 5,325 (0,74), 5,341 (0,74), 5,358 (0,74), 5,367 (0,77), 5,383 (1,18), 5,397 (1,10), 5,405 (0,94), 5,415 (1,05), 5,426 (0,96), 5,439 (0,66), 5,455 (0,74), 5,469 (0,74), 5,489 (0,80), 7,512 (5,43), 7,533 (6,88), 7,688 (1,96), 7,695 (2,45), 7,698 (2,97), 7,705 (2,86), 7,709 (2,01), 7,719 (2,51), 7,725 (2,26), 8,295 (2,73), 8,301 (5,34), 8,307 (3,33).

Ví dụ 250

(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị

mẫu: 59 mg được hòa tan trong 3 ml etanol; thể tích nạp: 0,05 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 13,8 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 15,8 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

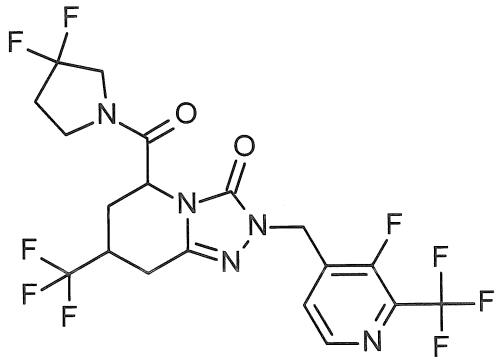
HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,89 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,93), -0,008 (9,80), 0,008 (7,71), 0,146 (0,93), 0,859 (0,96), 1,135 (1,58), 1,153 (3,15), 1,171 (1,61), 2,156 (1,16), 2,171 (1,23), 2,187 (1,37), 2,203 (2,50), 2,209 (2,47), 2,218 (2,36), 2,271 (2,06), 2,307 (1,16), 2,327 (1,61), 2,366 (1,37), 2,523 (5,31), 2,669 (1,85), 2,674 (2,02), 2,688 (1,13), 2,709 (2,47), 2,716 (2,81), 2,727 (1,54), 2,746 (2,33), 2,757 (1,68), 2,891 (1,64), 2,910 (2,09), 2,928 (1,51), 2,964 (3,22), 2,976 (2,09), 3,003 (2,50), 3,014 (1,92), 3,491 (0,96), 3,499 (0,99), 3,533 (1,44), 3,582 (1,30), 3,641 (0,93), 3,656 (0,96), 3,700 (1,54), 3,712 (1,44), 3,732 (1,03), 3,745 (1,03), 3,840 (0,89), 3,868 (1,20), 3,888 (1,30), 4,056 (0,99), 4,085 (0,99), 4,102 (1,06), 4,195 (1,23), 4,918 (16,00), 4,990 (3,05), 5,003 (4,52), 5,272 (0,99), 5,283 (1,03), 5,295 (0,99), 5,340 (0,86), 5,384 (1,16), 5,404 (1,03), 5,425 (1,13), 5,504 (0,89), 7,512 (6,17), 7,532 (7,57), 7,688 (2,09), 7,698 (3,19), 7,704 (3,25), 7,719 (2,81), 7,725 (2,57), 8,301 (7,02).

Ví dụ 251

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



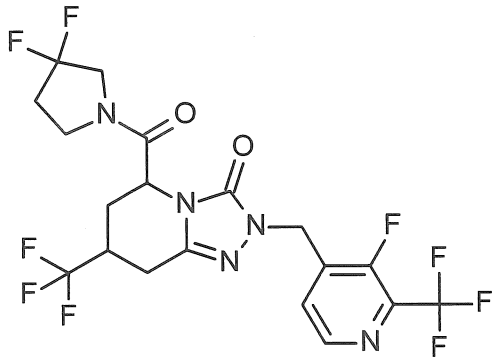
(5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (93,0 mg, 217 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (107 mg, 282 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (37,4 mg, 261 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 9,3 mg (6% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 75,8 mg (66% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,21), 0,008 (2,19), 1,030 (0,81), 1,045 (0,81), 2,073 (0,62), 2,130 (0,89), 2,146 (1,06), 2,165 (2,14), 2,171 (1,67), 2,177 (1,87), 2,182 (2,05), 2,196 (2,25), 2,206 (2,48), 2,212 (2,38), 2,222 (1,95), 2,237 (1,87), 2,252 (1,71), 2,279 (3,19), 2,300 (3,44), 2,328 (2,21), 2,332 (2,35), 2,366 (0,89), 2,377 (1,24), 2,397 (2,11), 2,427 (2,79), 2,443 (2,48), 2,462 (1,67), 2,473 (1,67), 2,523 (2,87), 2,565 (3,40), 2,583 (2,73), 2,603 (1,84), 2,622 (0,92), 2,665 (0,62), 2,670 (0,78), 2,674 (0,62), 2,702 (2,40), 2,709 (2,86), 2,731 (3,35), 2,740 (4,75), 2,749 (3,10), 2,771 (3,90), 2,778 (3,67), 2,920 (2,35), 2,993 (4,94), 3,025 (2,56), 3,033 (3,68), 3,041 (2,21), 3,520 (0,62), 3,539 (1,16), 3,550 (2,35), 3,569 (6,00), 3,589 (4,68), 3,604 (2,37), 3,618 (0,90), 3,636 (0,49), 3,685 (0,67), 3,718 (2,17), 3,755 (3,76), 3,788 (4,03), 3,817 (2,33), 3,851 (0,54), 3,876 (0,54), 3,894 (1,25), 3,902 (2,44), 3,919 (4,70), 3,934 (5,06), 3,953 (2,29), 3,960 (1,38), 3,979 (0,54), 4,105 (0,75), 4,135 (1,98), 4,147 (0,81), 4,163 (1,70), 4,178 (3,27), 4,204 (3,16), 4,236 (1,84), 4,267 (0,52), 4,984 (3,75), 4,997 (3,71), 5,048 (4,57), 5,062 (3,98), 5,074 (4,49), 5,089 (15,44), 5,117 (16,00), 5,158 (4,49), 7,561 (5,02), 7,573 (9,68), 7,586 (5,37), 8,568 (11,97), 8,580 (12,08).

Ví dụ 252

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,7RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 75,8 mg được hòa tan trong 3 ml isopropanol trong bể siêu âm, sau đó 3 ml n-heptan được thêm vào; thể tích nạp: 0,8 ml; cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 11,4 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 13,3 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 7,07 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

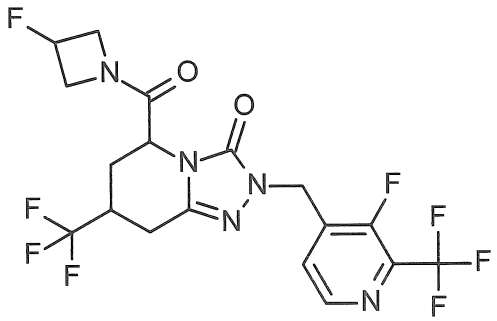
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,82), -0,008 (16,00), 0,008 (15,76), 0,146 (1,87), 1,260 (0,77), 2,165 (0,72), 2,180 (0,62), 2,205 (0,86), 2,252 (0,57), 2,281 (1,01), 2,296 (1,15), 2,322 (1,87), 2,327 (2,44), 2,332 (1,96), 2,366 (1,72), 2,397 (0,72), 2,409 (0,67), 2,426 (0,96), 2,444 (1,01), 2,523 (5,99), 2,665 (1,58), 2,670 (2,11), 2,674 (1,58), 2,701 (0,81), 2,710 (2,30), 2,731 (1,10), 2,739 (1,49), 2,770 (1,20), 2,778 (1,15), 2,928 (0,81), 2,993 (1,63), 3,033 (1,15), 3,550 (0,77), 3,569 (1,96), 3,588 (1,58), 3,604 (0,77), 3,717 (0,77), 3,756 (1,15), 3,787 (1,29), 3,818 (0,72), 3,903 (0,72), 3,919 (1,49), 3,935 (1,58), 3,951 (0,72), 4,135 (0,62), 4,178 (1,01), 4,204 (1,01), 4,983 (1,25), 4,996

(1,20), 5,047 (1,53), 5,061 (1,20), 5,074 (1,39), 5,089 (4,84), 5,116 (5,08), 5,158 (1,49), 7,560 (1,68), 7,573 (3,16), 7,586 (1,72), 8,568 (4,02), 8,580 (3,98).

Ví dụ 253

(5RS,7RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



(5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (93,0 mg, 217 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (107 mg, 282 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (29,1 mg, 261 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 6,7 mg (6% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 65,5 mg (62% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang:

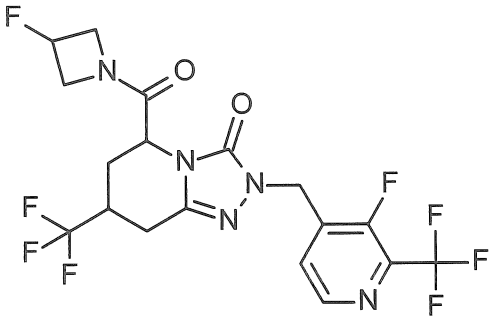
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,81), -0,009 (15,15), 0,007 (16,00), 0,146 (1,64), 1,667 (0,62), 1,698 (1,81), 1,728 (2,83), 1,757 (2,04), 1,790 (0,79), 2,327 (2,83), 2,365 (2,54), 2,457 (2,09), 2,522 (8,37), 2,664 (1,87), 2,669 (2,49), 2,709 (2,94), 2,737 (2,37), 2,745 (2,49), 2,776 (2,77), 2,888 (3,11), 2,917 (1,70), 2,928 (1,87), 2,968

(0,62), 3,004 (1,36), 3,017 (1,36), 3,246 (0,51), 3,905 (0,62), 3,943 (1,07), 3,971 (1,36), 4,006 (1,02), 4,041 (0,79), 4,164 (0,73), 4,178 (0,62), 4,190 (0,62), 4,211 (0,79), 4,230 (0,96), 4,255 (0,96), 4,282 (0,73), 4,307 (0,73), 4,321 (0,51), 4,338 (0,62), 4,355 (0,85), 4,384 (1,30), 4,412 (1,24), 4,443 (1,58), 4,471 (3,39), 4,485 (3,00), 4,498 (2,88), 4,512 (2,54), 4,587 (0,57), 4,602 (0,73), 4,639 (1,13), 4,658 (1,24), 4,696 (0,62), 4,727 (0,68), 4,742 (0,51), 5,070 (9,78), 5,079 (10,06), 5,380 (1,24), 5,517 (1,24), 7,635 (3,45), 7,649 (6,05), 7,661 (3,39), 8,579 (5,82), 8,590 (5,48).

Ví dụ 254

(5RS,7RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (93,0 mg, 217 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (107 mg, 282 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (29,1 mg, 261 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 6,7 mg (6% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 65,5 mg (62% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

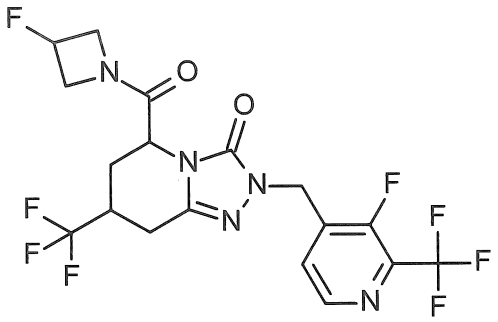
Chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang:

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,51), -0,008 (3,67), 0,008 (3,01), 1,030 (0,61), 1,045 (0,71), 2,073 (0,61), 2,137 (1,68), 2,156 (2,90), 2,173 (3,62), 2,187 (3,57), 2,203 (3,16), 2,219 (1,73), 2,240 (3,67), 2,273 (5,10), 2,308 (1,89), 2,328 (1,43), 2,366 (1,12), 2,524 (3,72), 2,679 (2,85), 2,709 (5,76), 2,718 (4,89), 2,748 (4,38), 2,989 (8,76), 3,027 (5,04), 3,036 (3,62), 3,970 (2,55), 4,001 (2,04), 4,031 (2,24), 4,213 (1,27), 4,241 (2,04), 4,270 (2,29), 4,286 (2,70), 4,335 (1,12), 4,403 (2,34), 4,428 (2,75), 4,463 (2,50), 4,490 (3,01), 4,626 (1,17), 4,644 (1,43), 4,671 (2,24), 4,683 (2,50), 4,698 (2,34), 4,710 (2,09), 4,722 (2,19), 4,770 (8,36), 4,785 (7,85), 5,052 (3,72), 5,093 (16,00), 5,110 (9,17), 5,121 (9,27), 5,151 (1,94), 5,163 (2,45), 5,362 (1,78), 5,408 (1,73), 5,505 (1,78), 5,551 (1,68), 7,567 (5,61), 7,579 (10,90), 7,592 (5,91), 8,568 (11,87), 8,580 (11,87).

Ví dụ 255

(5RS,7RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,7RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 65,5 mg được hòa tan trong 3 ml isopropanol, sau đó 1 ml diclometan và 2 ml n-heptan added; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 5,7 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 5,4 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

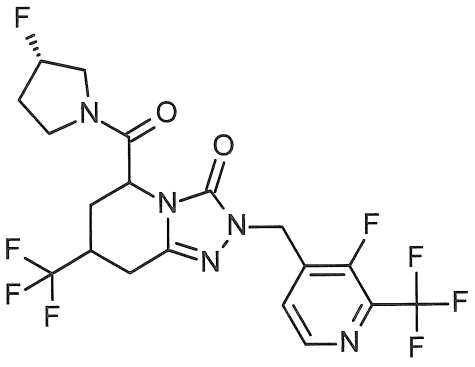
HPLC phân tích bất đối: R_t = 7,09 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,04), -0,009 (16,00), 0,007 (7,79), 0,017 (0,39), 0,146 (1,01), 0,986 (0,27), 1,002 (0,30), 1,234 (0,42), 2,136 (0,27), 2,155 (0,44), 2,172 (0,54), 2,185 (0,54), 2,201 (0,52), 2,218 (0,32), 2,241 (0,62), 2,272 (0,74), 2,308 (0,30), 2,317 (0,30), 2,322 (0,49), 2,327 (0,57), 2,331 (0,44), 2,366 (0,59), 2,523 (3,72), 2,561 (0,27), 2,563 (0,27), 2,664 (0,57), 2,669 (0,76), 2,674 (0,71), 2,709 (1,26), 2,717 (0,71), 2,747 (0,64), 2,951 (0,44), 2,958 (0,47), 2,988 (1,28), 3,025 (0,74), 3,035 (0,52), 3,967 (0,37), 3,999 (0,32), 4,030 (0,32), 4,053 (0,25), 4,212 (0,25), 4,241 (0,30), 4,256 (0,37), 4,268 (0,37), 4,281 (0,42), 4,308 (0,27), 4,401 (0,35), 4,431 (0,47), 4,461 (0,42), 4,490 (0,42), 4,670 (0,37), 4,683 (0,39), 4,694 (0,42), 4,707 (0,37), 4,721 (0,35), 4,738 (0,27), 4,768 (1,21), 4,783 (1,08), 5,052 (0,54), 5,092 (2,29), 5,109 (1,38), 5,120 (1,33), 5,151 (0,32), 5,161 (0,37), 5,361 (0,27), 5,408 (0,25), 5,505 (0,30), 5,753 (1,97), 7,565 (0,89), 7,578 (1,53), 7,591 (0,84), 8,567 (1,73), 8,579 (1,65).

Ví dụ 256

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (93,0 mg, 217 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (107 mg, 282 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin

hydroclorua (32,7 mg, 261 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 8,8 mg (7% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân), được rửa giải đầu tiên, và 68,3 mg (63% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân), được rửa giải sau đó, được phân tách.

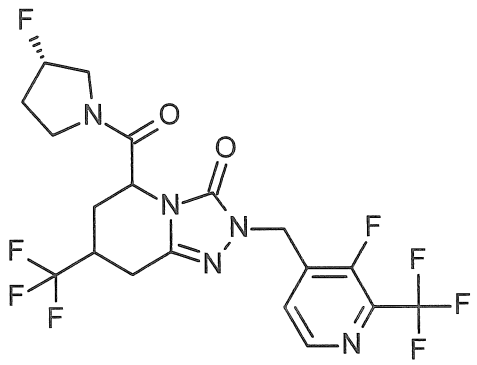
Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2, 2 chất đồng phân:

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,68), -0,008 (5,73), 0,008 (6,83), 0,146 (0,68), 2,000 (0,94), 2,117 (2,71), 2,149 (4,64), 2,167 (4,38), 2,183 (4,43), 2,213 (4,27), 2,224 (6,57), 2,234 (6,88), 2,245 (8,96), 2,282 (4,59), 2,323 (2,24), 2,328 (2,87), 2,333 (2,76), 2,366 (2,29), 2,523 (7,35), 2,670 (2,35), 2,675 (1,77), 2,700 (2,55), 2,710 (4,59), 2,730 (3,65), 2,738 (6,41), 2,749 (4,07), 2,768 (3,96), 2,778 (4,48), 2,927 (2,97), 2,995 (7,71), 3,033 (5,00), 3,163 (14,80), 3,173 (14,85), 3,360 (8,08), 3,378 (5,73), 3,388 (4,07), 3,406 (3,75), 3,436 (2,14), 3,446 (2,03), 3,508 (1,41), 3,527 (1,93), 3,572 (3,07), 3,596 (2,55), 3,621 (4,74), 3,643 (6,41), 3,662 (3,44), 3,671 (5,32), 3,687 (3,18), 3,696 (3,07), 3,713 (1,30), 3,736 (1,30), 3,763 (1,72), 3,794 (2,14), 3,832 (1,62), 3,853 (3,70), 3,891 (2,24), 3,928 (1,30), 3,963 (2,14), 3,990 (4,38), 4,023 (1,88), 4,087 (4,38), 4,938 (2,29), 4,950 (2,35), 4,986 (3,23), 4,999 (3,13), 5,045 (5,16), 5,087 (11,41), 5,095 (14,85), 5,117 (15,84), 5,159 (4,12), 5,269 (3,13), 5,358 (1,77), 5,402 (3,75), 5,489 (1,72), 5,524 (1,41), 7,562 (5,73), 7,574 (10,32), 7,587 (5,37), 8,136 (13,29), 8,568 (16,00), 8,580 (16,00).

Ví dụ 257

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 68,3 mg được hòa tan trong 3 ml axetonitril và 2 ml etanol (ấm); thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 30,7 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 27,2 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

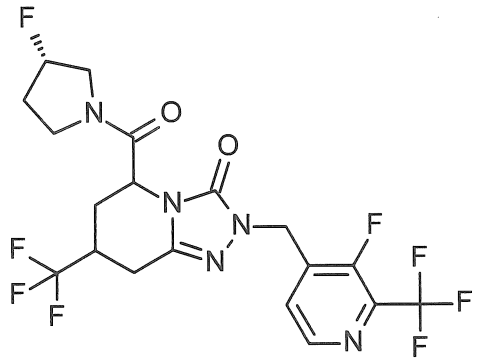
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,17 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiraltek® IB 3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,69), -0,008 (15,64), 0,008 (16,00), 0,145 (1,87), 1,235 (1,60), 2,189 (4,18), 2,207 (3,56), 2,243 (4,62), 2,302 (5,60), 2,327 (3,82), 2,332 (3,91), 2,366 (3,56), 2,523 (11,82), 2,669 (4,00), 2,696 (2,93), 2,710 (5,69), 2,724 (4,00), 2,736 (5,24), 2,749 (3,11), 2,765 (4,18), 2,779 (2,84), 2,994 (8,18), 3,032 (4,80), 3,045 (3,64), 3,330 (4,98), 3,350 (2,67), 3,359 (3,38), 3,378 (2,76), 3,406 (2,76), 3,445 (2,22), 3,507 (1,69), 3,534 (2,31), 3,543 (2,13), 3,621 (2,22), 3,640 (4,98), 3,670 (5,96), 3,686 (3,47), 3,696 (4,62), 3,735 (2,13), 3,802 (1,69), 3,832 (2,40), 3,855 (4,80), 3,929 (1,96), 3,962 (1,60), 3,988 (2,31), 4,938 (3,47), 4,950 (3,56), 4,985 (5,16), 4,999 (4,98), 5,042 (4,00), 5,086 (13,60), 5,118 (11,82), 5,159 (3,73), 5,270 (3,29), 5,400 (4,18), 5,523 (2,31), 7,561 (4,89), 7,573 (9,87), 7,587 (5,42), 8,568 (13,42), 8,580 (13,60).

Ví dụ 258

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 68,3 mg được hòa tan trong 3 ml axetonitril và 2 ml etanol (ấm); thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 30,7 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 27,2 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,68 phút, d.e. = 97,8% [cột: Daicel Chiraltek® IB 3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

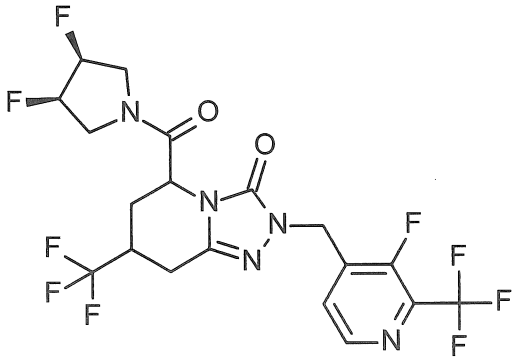
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,67), -0,008 (14,33), 0,008 (12,71), 0,146 (1,67), 1,234 (1,12), 2,148 (3,10), 2,168 (3,16), 2,179 (2,17), 2,197 (2,17), 2,223 (4,71), 2,233 (5,33), 2,244 (6,88), 2,281 (2,91), 2,323 (2,23), 2,327 (2,98), 2,332 (2,29), 2,366 (2,36), 2,523 (8,06), 2,665 (2,05), 2,670 (2,91), 2,674 (2,17), 2,700 (2,11), 2,710 (4,03), 2,730 (2,73), 2,738 (4,22), 2,749 (2,42), 2,770 (3,22), 2,778 (3,10), 2,910 (1,98), 2,987 (4,65), 3,025 (3,41), 3,037 (2,85), 3,361 (2,36), 3,379 (2,29), 3,408 (1,18), 3,518 (1,67), 3,571 (3,16), 3,595 (2,79), 3,620 (3,72), 3,642 (3,72), 3,661 (2,05), 3,764 (1,12), 3,795 (1,24), 3,884 (1,43), 3,965 (1,61), 3,992 (3,60), 4,013 (1,43), 4,053 (1,80), 4,087 (1,24), 5,053 (4,40), 5,095 (16,00), 5,114 (10,67), 5,159 (1,98), 5,275 (2,05), 5,359 (1,98),

5,407 (1,86), 5,490 (1,86), 7,556 (2,67), 7,569 (5,33), 7,576 (5,52), 7,588 (2,79), 8,569 (9,92), 8,581 (9,67).

Ví dụ 259

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (93,0 mg, 217 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (107 mg, 282 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (37,4 mg, 261 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 8,5 mg (8% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 72 mg (64% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang:

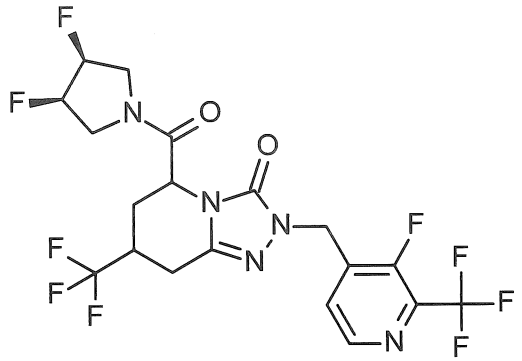
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (2,18), -0,009 (16,00), 0,007 (13,45), 0,145 (2,18), 1,652 (1,09), 1,682 (1,09), 1,713 (1,09), 1,747 (1,09), 2,322 (4,36), 2,327 (6,18), 2,331 (4,36), 2,365 (4,00), 2,412 (1,09), 2,444 (1,82), 2,450 (1,82), 2,523 (14,18),

2,558 (3,27), 2,560 (1,82), 2,564 (2,18), 2,566 (1,82), 2,571 (1,45), 2,576 (1,82), 2,581 (1,45), 2,585 (1,45), 2,592 (1,45), 2,596 (1,45), 2,664 (4,73), 2,669 (5,82), 2,673 (4,00), 2,689 (3,27), 2,709 (4,36), 2,737 (1,82), 2,776 (2,18), 2,906 (2,18), 2,947 (1,45), 2,989 (1,45), 3,024 (1,45), 3,180 (0,73), 3,189 (0,73), 3,201 (1,09), 3,218 (1,82), 3,223 (1,45), 3,234 (1,82), 3,246 (2,55), 3,251 (2,18), 3,358 (0,73), 3,520 (0,73), 3,565 (1,09), 3,639 (0,73), 3,699 (0,73), 3,730 (0,73), 3,788 (1,09), 3,802 (0,73), 3,823 (0,73), 4,139 (1,09), 4,744 (1,45), 4,757 (1,45), 4,764 (1,09), 4,772 (1,45), 5,070 (8,00), 5,249 (0,73), 5,256 (0,73), 5,361 (0,73), 5,394 (1,09), 5,450 (0,73), 5,470 (0,73), 5,753 (13,09), 7,623 (1,82), 7,637 (4,00), 7,650 (2,18), 8,578 (3,64), 8,589 (3,27).

Ví dụ 260

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (93,0 mg, 217 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (107 mg, 282 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (37,4 mg, 261 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 8,5 mg (8% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối

quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 72 mg (64% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

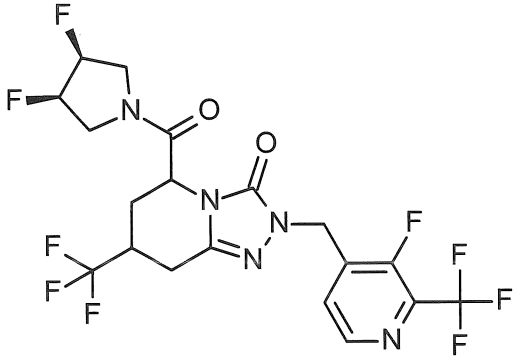
Chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang:

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,52), -0,008 (6,19), 0,008 (4,22), 0,146 (0,52), 2,137 (1,22), 2,154 (1,44), 2,173 (2,56), 2,189 (2,30), 2,204 (2,67), 2,220 (5,11), 2,230 (4,56), 2,238 (4,56), 2,294 (3,59), 2,328 (3,52), 2,366 (1,59), 2,519 (9,30), 2,524 (8,48), 2,665 (1,37), 2,670 (1,78), 2,675 (1,41), 2,700 (2,89), 2,711 (3,30), 2,729 (3,85), 2,740 (5,56), 2,751 (2,78), 2,769 (4,56), 2,780 (3,37), 2,898 (2,70), 2,986 (6,33), 2,997 (4,70), 3,025 (4,78), 3,036 (3,78), 3,168 (16,00), 3,493 (2,07), 3,502 (3,11), 3,526 (2,63), 3,536 (4,07), 3,545 (3,41), 3,556 (2,52), 3,566 (1,93), 3,588 (2,93), 3,599 (2,07), 3,650 (2,04), 3,665 (1,93), 3,684 (1,70), 3,697 (1,93), 3,707 (3,44), 3,720 (3,26), 3,740 (2,70), 3,754 (2,30), 3,767 (1,56), 3,780 (1,59), 3,801 (1,22), 3,814 (1,22), 3,843 (1,81), 3,871 (2,85), 3,884 (2,52), 3,891 (2,78), 4,046 (1,89), 4,060 (2,70), 4,074 (2,41), 4,091 (3,07), 4,108 (2,52), 4,122 (1,67), 4,136 (1,63), 4,150 (1,26), 4,166 (1,44), 4,180 (1,37), 4,195 (2,37), 4,210 (1,52), 4,224 (1,22), 4,238 (1,19), 5,023 (6,78), 5,034 (8,93), 5,045 (5,93), 5,087 (11,19), 5,110 (8,48), 5,120 (9,63), 5,151 (1,78), 5,161 (3,00), 5,260 (1,96), 5,270 (2,15), 5,285 (2,07), 5,296 (2,07), 5,329 (1,67), 5,337 (1,74), 5,350 (1,81), 5,384 (2,52), 5,407 (2,04), 5,417 (2,19), 5,430 (2,11), 5,440 (1,37), 5,457 (1,74), 5,471 (1,67), 5,479 (1,70), 5,491 (1,85), 7,554 (3,15), 7,566 (6,74), 7,576 (7,70), 7,588 (3,63), 8,167 (0,89), 8,569 (11,81), 8,581 (11,26).

Ví dụ 261

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 72,2 mg được hòa tan trong 3 ml axetonitril và 2 ml etanol (ấm); thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 31,3 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 31,2 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

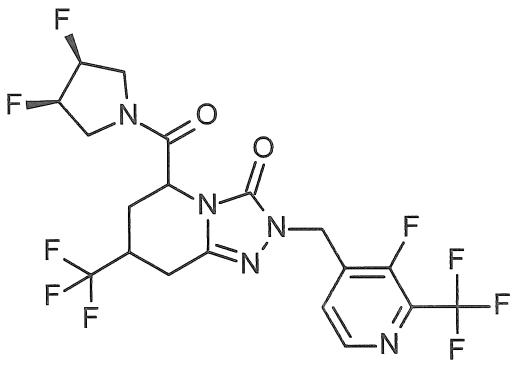
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,08 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiraltek® IB, 3 µm, 50 x 4,6 mm; Laufmittel: i-Hexan/Etanol 50:50; Fluss: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,73), -0,008 (16,00), 0,008 (12,80), 0,146 (1,73), 0,852 (0,61), 1,234 (1,30), 2,138 (0,78), 2,153 (0,78), 2,173 (1,56), 2,185 (1,38), 2,204 (1,47), 2,219 (3,03), 2,229 (2,94), 2,238 (2,94), 2,291 (2,42), 2,327 (3,29), 2,366 (2,68), 2,523 (6,66), 2,665 (1,73), 2,670 (2,25), 2,674 (1,64), 2,699 (1,82), 2,710 (3,89), 2,729 (2,42), 2,740 (3,63), 2,752 (1,64), 2,769 (3,03), 2,781 (2,25), 2,898 (1,64), 2,986 (3,98), 2,997 (2,85), 3,025 (3,03), 3,037 (2,51), 3,502 (1,56), 3,535 (2,25), 3,545 (1,99), 3,587 (1,73), 3,650 (1,30), 3,663 (1,12), 3,682 (0,86), 3,707 (2,08), 3,719 (1,99), 3,740 (1,64), 3,753 (1,38), 3,780 (0,86), 3,814 (0,69), 3,872 (1,73), 3,891 (1,64), 4,046 (0,95), 4,059 (1,30), 4,090 (1,30), 4,108 (1,21), 4,137 (0,86), 4,195 (1,47), 4,210 (0,86), 4,224 (0,78), 4,239 (0,69), 5,022 (4,15), 5,034 (5,62), 5,045 (3,72), 5,087 (7,18), 5,110 (5,36), 5,120 (6,49), 5,152 (1,04), 5,161 (1,99), 5,270 (1,47), 5,297 (1,30), 5,329 (0,95), 5,351 (1,04), 5,383 (1,47), 5,417 (1,30), 5,429 (1,30), 5,440 (0,78), 5,470 (1,04), 7,554 (1,73), 7,566 (4,06), 7,576 (4,93), 7,589 (2,25), 8,569 (7,26), 8,581 (7,26).

Ví dụ 262

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 72,2 mg được hòa tan trong 3 ml axetonitril và 2 ml etanol (ấm); thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralpak® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 31,3 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 31,2 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,11 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiraltek® IB 3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

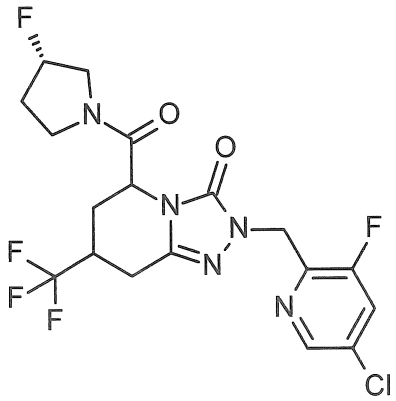
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,71), 0,008 (15,86), 0,147 (1,71), 0,853 (0,96), 1,234 (2,39), 2,138 (1,78), 2,153 (1,78), 2,173 (3,49), 2,189 (3,21), 2,204 (3,42), 2,221 (6,97), 2,229 (6,63), 2,239 (6,50), 2,293 (5,40), 2,327 (5,40), 2,366 (2,80), 2,519 (10,60), 2,523 (8,27), 2,670 (2,53), 2,700 (3,56), 2,711 (4,79), 2,730 (5,06), 2,741 (7,52), 2,751 (3,76), 2,769 (6,02), 2,781 (4,51), 2,915 (3,42), 2,986 (8,62), 2,997 (6,22), 3,026 (6,56), 3,038 (5,20), 3,502 (3,28), 3,526 (2,67), 3,536 (4,85), 3,546 (4,03), 3,556 (3,01), 3,590 (3,69), 3,650 (2,53), 3,664 (2,46), 3,684 (1,98), 3,707 (4,51), 3,720 (4,44), 3,740 (3,35), 3,753 (3,01), 3,767 (1,98), 3,780 (1,85), 3,802 (1,37), 3,814 (1,44), 3,870 (3,69), 3,892 (3,56), 4,048 (1,85), 4,061 (2,67), 4,075 (1,71), 4,091 (3,01), 4,109 (2,53), 4,122 (1,71), 4,137 (1,78), 4,151 (1,50), 4,166 (1,71), 4,180 (1,64), 4,195 (3,08), 4,210 (1,98), 4,223 (1,50), 4,239 (1,57), 5,023 (9,23), 5,035 (12,51), 5,045 (8,41), 5,087 (15,52), 5,110 (11,56), 5,120 (13,81), 5,152 (2,39), 5,161 (4,31), 5,261 (2,60), 5,271 (2,94), 5,298 (2,87), 5,329 (2,12), 5,350 (2,39), 5,384 (3,35), 5,408 (2,67), 5,418 (2,94), 5,430 (2,80),

5,441 (1,71), 5,457 (2,19), 5,480 (2,26), 5,492 (2,32), 7,555 (3,83), 7,566 (9,37), 7,577 (10,87), 7,589 (5,20), 8,569 (16,00), 8,581 (15,93).

Ví dụ 263

(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (55,0 mg, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (21,0 mg, 167 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 10,5 mg (16% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân), được rửa giải đầu tiên, và 37 mg (51% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân), được rửa giải sau đó, được phân tách.

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1, 2 chất đồng phân:

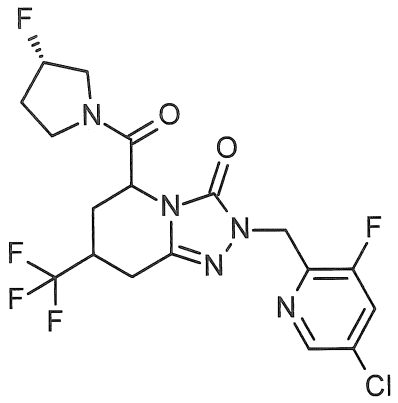
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,70), -0,033 (0,53), -0,022 (0,95), -0,008 (14,62), 0,008 (16,00), 0,019 (0,95), 0,024 (0,53), 0,026 (0,42), 0,146 (1,70), 1,653 (0,42), 1,682 (0,53), 1,713 (0,53), 1,739 (0,53), 2,097 (0,32), 2,109 (0,32), 2,131 (0,32),

2,212 (0,32), 2,231 (0,32), 2,257 (0,32), 2,323 (1,70), 2,327 (2,33), 2,332 (1,80), 2,366 (1,91), 2,460 (0,32), 2,523 (7,31), 2,559 (2,44), 2,574 (1,27), 2,581 (0,85), 2,586 (0,74), 2,598 (0,74), 2,604 (0,53), 2,637 (0,95), 2,665 (2,44), 2,670 (3,60), 2,674 (2,75), 2,710 (3,18), 2,760 (0,21), 2,862 (1,06), 2,898 (0,74), 2,987 (0,42), 3,011 (0,42), 3,359 (1,59), 3,435 (0,74), 3,468 (0,53), 3,499 (0,64), 3,534 (0,42), 3,554 (0,53), 3,588 (0,53), 3,619 (0,64), 3,636 (0,64), 3,657 (0,64), 3,674 (0,74), 3,703 (0,53), 3,721 (0,42), 3,743 (0,32), 3,787 (0,32), 3,795 (0,32), 3,826 (0,42), 3,859 (0,53), 3,887 (0,42), 3,931 (0,64), 3,957 (0,74), 3,986 (0,42), 4,677 (0,32), 4,690 (0,42), 4,704 (0,32), 4,716 (0,42), 4,731 (0,42), 4,742 (0,42), 4,755 (0,42), 4,767 (0,42), 4,781 (0,32), 4,798 (0,42), 4,812 (0,32), 4,825 (0,32), 4,971 (4,77), 5,284 (0,32), 5,354 (0,32), 5,396 (0,53), 5,417 (0,32), 5,481 (0,32), 5,524 (0,32), 8,104 (1,17), 8,109 (1,27), 8,129 (1,17), 8,133 (1,27), 8,489 (1,70).

Ví dụ 264

(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2; 2 chất đồng phân)



Axit 5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (55,0 mg, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (21,0 mg, 167 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x

30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 10,5 mg (16% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (2 chất đồng phân), được rửa giải đầu tiên, và 37 mg (51% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2 (2 chất đồng phân), được rửa giải sau đó, được phân tách.

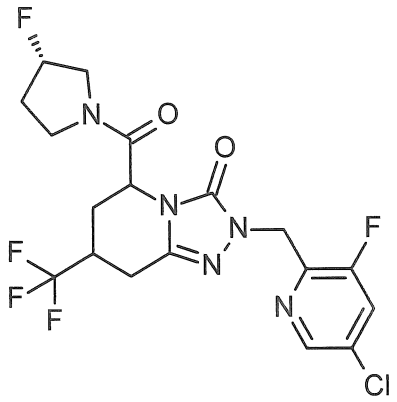
Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2, 2 chất đồng phân:

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -1,950 (1,23), -1,643 (1,23), -1,565 (0,92), -1,154 (1,23), -0,149 (5,54), -0,039 (1,85), 0,146 (5,23), 1,883 (1,23), 1,954 (1,23), 1,989 (1,54), 1,999 (1,54), 2,039 (1,23), 2,120 (4,31), 2,149 (7,38), 2,186 (6,77), 2,199 (6,46), 2,216 (6,15), 2,268 (5,54), 2,297 (3,69), 2,327 (10,46), 2,367 (6,15), 2,413 (1,54), 2,610 (2,15), 2,635 (3,38), 2,670 (15,38), 2,710 (10,15), 2,801 (1,23), 2,815 (1,23), 2,883 (1,54), 2,948 (9,85), 2,982 (7,08), 3,025 (1,23), 3,084 (1,23), 3,119 (1,23), 3,204 (1,54), 3,361 (5,85), 3,388 (3,38), 3,426 (2,46), 3,474 (1,54), 3,499 (1,85), 3,510 (2,15), 3,524 (1,85), 3,534 (2,15), 3,567 (4,00), 3,597 (4,00), 3,605 (3,08), 3,628 (4,92), 3,668 (4,62), 3,691 (4,00), 3,726 (1,85), 3,762 (1,23), 3,790 (2,46), 3,798 (1,85), 3,820 (2,46), 3,843 (3,08), 3,865 (2,15), 3,887 (2,15), 3,919 (1,85), 3,976 (2,77), 3,996 (3,08), 4,019 (2,77), 4,049 (1,85), 4,076 (1,54), 4,904 (2,46), 4,931 (5,85), 4,970 (16,00), 4,995 (3,69), 5,017 (9,54), 5,056 (6,15), 5,265 (3,08), 5,303 (1,23), 5,355 (2,15), 5,398 (3,69), 5,490 (2,46), 5,522 (1,54), 7,947 (0,92), 8,103 (10,15), 8,107 (10,77), 8,127 (9,85), 8,131 (10,77), 8,201 (1,23), 8,214 (1,54), 8,483 (15,08), 8,698 (0,92), 8,965 (1,23), 10,344 (1,23), 11,406 (0,92), 12,388 (1,23), 12,839 (0,92), 12,989 (1,23), 13,493 (1,23), 15,243 (0,92), 16,225 (0,92).

Ví dụ 265

(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 2, 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 37 mg được hòa tan trong 2 ml n-heptan và 2 ml etanol; thể tích nạp: 0,9 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 50°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 14,3 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 15,1 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

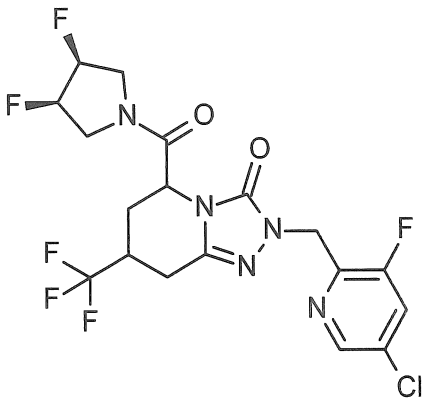
HPLC phân tích bất đối: R_t = 6,52 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,49 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,56), -0,008 (16,00), 0,008 (15,94), 0,146 (1,50), 1,235 (0,88), 1,971 (0,50), 2,115 (1,50), 2,151 (2,88), 2,185 (2,25), 2,200 (2,12), 2,216 (1,94), 2,231 (1,94), 2,267 (3,25), 2,296 (2,00), 2,327 (2,37), 2,366 (0,69), 2,669 (3,75), 2,678 (3,44), 2,692 (1,62), 2,710 (2,25), 2,948 (4,63), 2,982 (3,75), 3,362 (1,75), 3,390 (1,62), 3,426 (1,25), 3,497 (0,81), 3,523 (1,19), 3,648 (1,81), 3,667 (2,63), 3,692 (2,94), 3,721 (1,25), 3,784 (0,69), 3,818 (1,75), 3,845 (2,25), 3,868 (1,25), 3,916 (1,37), 3,952 (0,75), 3,976 (1,19), 4,009 (0,69), 4,906 (1,75), 4,922 (3,25), 4,966 (8,44), 5,021 (4,12), 5,060 (1,88), 5,266 (1,56), 5,394 (2,37), 5,525 (1,12), 8,102 (4,75), 8,107 (4,81), 8,126 (4,81), 8,131 (4,94), 8,483 (6,12).

Ví dụ 266

(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



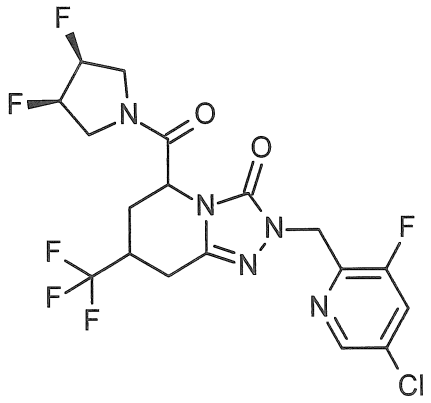
(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (55,0 mg, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (24,0 mg, 167 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 23,9 mg (35% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,73), -0,031 (0,56), -0,008 (16,00), 0,008 (13,67), 0,146 (1,63), 2,073 (0,42), 2,145 (0,47), 2,161 (0,47), 2,193 (1,17), 2,256 (0,84), 2,295 (0,56), 2,322 (1,45), 2,327 (1,96), 2,332 (1,45), 2,366 (0,56), 2,439 (0,42), 2,648 (0,42), 2,665 (1,77), 2,669 (2,33), 2,684 (1,21), 2,695 (0,65), 2,710 (0,84), 2,728 (0,56), 2,942 (1,77), 2,976 (1,17), 2,988 (0,75), 3,491 (0,37), 3,527 (0,61), 3,535 (0,56), 3,578 (0,61), 3,640 (0,37), 3,653 (0,33), 3,698 (0,56), 3,709 (0,51), 3,729 (0,42), 3,746 (0,37), 3,851 (0,42), 3,870 (0,51), 3,888 (0,51), 3,897 (0,47), 4,058 (0,37), 4,088 (0,47), 4,102 (0,33), 4,201 (0,47), 4,933 (0,89), 4,971 (2,47), 4,993 (1,77), 5,008 (1,21), 5,024 (1,40), 5,028 (1,35), 5,047 (0,47), 5,064 (0,56), 5,267 (0,42), 5,288 (0,47), 5,342 (0,37), 5,382 (0,56), 5,394 (0,47), 5,403 (0,42), 5,426 (0,37), 5,454 (0,33), 5,486 (0,37), 8,103 (1,40), 8,107 (1,49), 8,126 (1,49), 8,131 (1,45), 8,477 (2,19).

Ví dụ 267

(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,7RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 23,9 mg được hòa tan trong 1,5 ml n-heptan và 2 ml etanol; thể tích nạp: 1,2 ml; cột: Daicel Chiralpak® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 8,6 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 9,4 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,86 phút, e.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IE, 3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

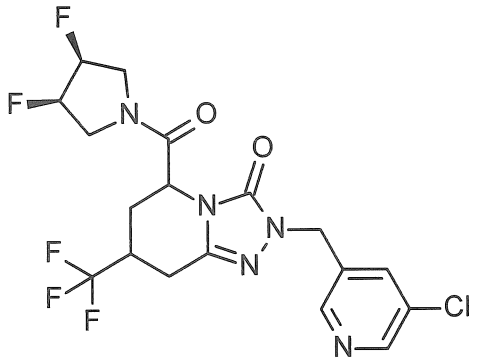
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,69), -0,008 (16,00), 0,008 (14,89), 0,146 (1,85), 2,128 (0,41), 2,144 (0,82), 2,162 (0,82), 2,193 (2,14), 2,259 (1,40), 2,294 (0,99), 2,323 (1,48), 2,327 (2,18), 2,332 (1,60), 2,366 (1,07), 2,651 (0,70), 2,674 (2,71), 2,683 (2,14), 2,696 (1,07), 2,711 (1,69), 2,941 (3,08), 2,976 (2,06), 2,988 (1,32), 3,488 (0,58), 3,530 (0,95), 3,577 (0,95), 3,641 (0,70), 3,653 (0,58), 3,673 (0,58), 3,697 (0,99), 3,712 (0,99), 3,732 (0,78), 3,746 (0,66), 3,759 (0,45), 3,773 (0,45), 3,837 (0,58), 3,852 (0,78), 3,867 (0,95), 3,911 (0,70), 3,916 (0,70), 4,044 (0,49), 4,056 (0,70), 4,072 (0,53), 4,087 (0,82), 4,104 (0,58), 4,117 (0,45), 4,133 (0,45), 4,170 (0,45), 4,201 (0,78), 4,216

(0,49), 4,231 (0,41), 4,933 (1,69), 4,972 (4,36), 4,977 (3,78), 4,993 (3,13), 5,008 (2,06), 5,024 (2,34), 5,028 (2,39), 5,052 (0,82), 5,064 (1,11), 5,067 (1,03), 5,263 (0,74), 5,292 (0,70), 5,384 (0,95), 5,394 (0,86), 5,414 (0,78), 5,422 (0,66), 5,454 (0,49), 5,474 (0,70), 5,484 (0,66), 8,103 (2,67), 8,108 (2,80), 8,127 (2,76), 8,132 (2,76), 8,477 (4,40), 8,481 (4,40).

Ví dụ 268

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (70,0 mg, độ tinh khiết 75%, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (24,0 mg, 167 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 12,6 mg (19% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 9 mg (14% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

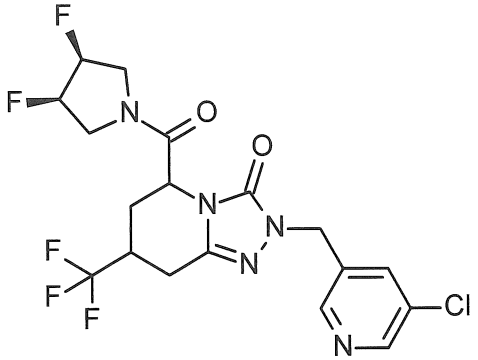
Chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang:

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,41 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,45), -0,020 (0,85), -0,017 (1,09), -0,008 (12,36), 0,008 (16,00), 0,146 (1,58), 1,642 (1,27), 1,670 (1,39), 1,703 (1,27), 1,735 (1,03), 2,323 (1,27), 2,327 (1,76), 2,332 (1,39), 2,366 (1,21), 2,523 (5,52), 2,558 (2,48), 2,564 (2,12), 2,572 (1,76), 2,665 (1,58), 2,669 (2,12), 2,674 (1,64), 2,697 (1,45), 2,710 (1,52), 2,730 (2,00), 2,737 (2,24), 2,769 (2,61), 2,901 (2,18), 2,940 (1,58), 2,996 (1,03), 3,016 (1,09), 3,509 (0,85), 3,521 (0,97), 3,555 (1,15), 3,564 (1,21), 3,572 (0,85), 3,608 (0,85), 3,642 (0,85), 3,655 (1,03), 3,700 (1,03), 3,713 (1,03), 3,735 (0,97), 3,748 (1,21), 3,783 (0,91), 3,797 (0,97), 3,809 (0,97), 3,830 (1,09), 3,844 (0,97), 3,864 (1,03), 3,895 (0,91), 3,910 (0,85), 3,951 (0,79), 4,114 (0,91), 4,130 (1,45), 4,144 (0,97), 4,160 (1,45), 4,174 (1,03), 4,723 (1,21), 4,732 (1,39), 4,737 (1,76), 4,750 (1,70), 4,765 (1,45), 4,773 (1,03), 4,923 (7,94), 4,952 (1,45), 5,248 (0,91), 5,261 (0,85), 5,276 (0,85), 5,287 (0,73), 5,322 (0,73), 5,342 (0,91), 5,354 (0,85), 5,364 (0,91), 5,371 (0,97), 5,383 (0,97), 5,392 (0,97), 5,406 (0,91), 5,415 (0,79), 5,465 (0,79), 5,472 (0,85), 7,796 (3,33), 7,801 (3,64), 8,425 (0,73), 8,446 (2,61), 8,453 (4,12), 8,458 (3,15), 8,576 (3,88), 8,581 (3,45), 9,265 (3,45).

Ví dụ 269

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (70,0 mg, độ tinh khiết 75%, 139 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (68,7 mg, 181 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (24,0 mg, 167 µmol) được thêm vào và hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Sau khi phân tách, 12,6 mg (19% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 1 (triệt quang), được rửa giải đầu tiên, và 9 mg (14% so với lý thuyết) chất đồng phân không đối quang 2 (triệt quang), được rửa giải sau đó, được phân tách.

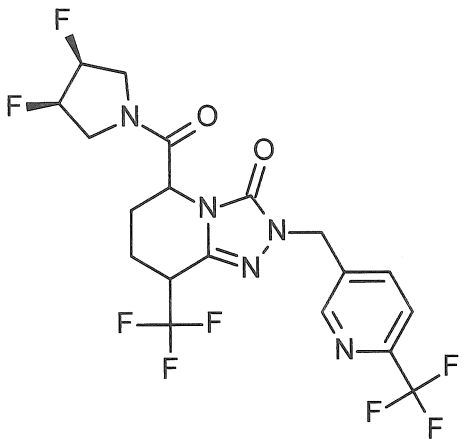
Chất đồng phân không đối quang 2, triệt quang:

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,95), -0,008 (16,00), 0,008 (14,42), 0,146 (1,86), 2,166 (1,21), 2,182 (1,16), 2,197 (1,44), 2,208 (2,27), 2,218 (2,69), 2,228 (2,13), 2,241 (1,11), 2,277 (1,95), 2,312 (1,16), 2,323 (1,90), 2,327 (2,64), 2,332 (1,90), 2,366 (1,81), 2,523 (5,43), 2,665 (2,04), 2,670 (2,64), 2,674 (1,95), 2,693 (1,44), 2,703 (1,21), 2,710 (2,09), 2,723 (1,95), 2,733 (2,97), 2,743 (1,44), 2,762 (2,37), 2,772 (1,81), 2,889 (1,30), 2,904 (1,25), 2,977 (3,11), 2,988 (2,27), 3,016 (2,27), 3,027 (1,81), 3,500 (1,02), 3,533 (1,58), 3,542 (1,44), 3,552 (1,25), 3,563 (0,74), 3,578 (1,07), 3,586 (1,58), 3,596 (0,97), 3,646 (0,97), 3,660 (0,79), 3,678 (0,79), 3,695 (0,79), 3,703 (1,44), 3,718 (1,53), 3,738 (1,07), 3,752 (1,07), 3,766 (0,79), 3,780 (0,74), 3,800 (0,65), 3,847 (0,83), 3,866 (1,34), 3,895 (1,34), 3,930 (0,70), 4,043 (0,74), 4,057 (0,93), 4,071 (0,65), 4,087 (1,11), 4,104 (0,97), 4,119 (0,70), 4,134 (0,70), 4,157 (0,70), 4,173 (0,74), 4,201 (1,21), 4,230 (0,70), 4,911 (0,74), 4,952 (13,22), 5,007 (3,06), 5,020 (4,31), 5,273 (1,02), 5,296 (1,07), 5,328 (0,65), 5,351 (0,74), 5,386 (1,30), 5,397 (1,16), 5,407 (1,02), 5,418 (1,07), 5,427 (1,07), 5,439 (0,65), 5,458 (0,83), 5,480 (0,83), 5,490 (0,93), 7,750 (1,81), 7,763 (4,50), 8,425 (7,14), 8,429 (4,73), 8,570 (4,87).

Ví dụ 270

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Trong argon: 5-{[(3RS,4RS)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (23,0 mg, 46,4 µmol) và paladi trên than (50,0 mg, 10% paladi) được tạo huyền phù trong etanol (5,0 ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (1 atm) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 10,6 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

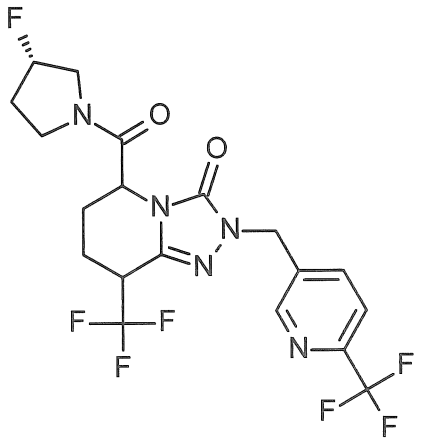
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,36), -0,008 (12,38), 0,008 (12,98), 0,146 (1,36), 1,724 (0,83), 1,755 (1,81), 1,781 (1,89), 1,807 (0,83), 2,067 (1,81), 2,084 (2,34), 2,120 (1,66), 2,167 (3,40), 2,229 (0,83), 2,323 (2,11), 2,327 (2,87), 2,332 (2,19), 2,366 (1,36), 2,665 (2,04), 2,669 (2,72), 2,674 (2,26), 2,710 (1,36), 3,477 (0,98), 3,486 (0,91), 3,498 (0,83), 3,511 (1,58), 3,520 (1,74), 3,532 (1,96), 3,541 (1,21), 3,567 (1,43), 3,574 (1,43), 3,632 (1,06), 3,645 (1,21), 3,666 (0,75), 3,690 (1,43), 3,704 (1,89), 3,726 (1,51), 3,736 (1,58), 3,757 (1,66), 3,771 (1,36), 3,794 (1,06), 3,804 (0,98), 3,840 (0,53), 3,873 (1,06), 3,892 (0,60), 3,909 (0,91), 3,935 (1,06), 3,949 (1,21), 3,964 (0,91), 3,986 (1,21), 4,000 (1,06), 4,015 (0,68), 4,028 (0,60), 4,104 (1,81), 4,136 (1,51), 4,152 (1,13), 4,166 (0,91), 4,179 (1,21), 4,191 (0,98), 4,205 (0,83), 4,220 (0,68), 4,892 (3,92), 4,901 (4,91), 5,065 (2,11), 5,106 (10,57), 5,120 (5,81), 5,126 (6,34), 5,167 (1,43), 5,257 (1,28), 5,270 (1,28), 5,280 (1,43), 5,289 (1,28), 5,300 (0,75), 5,318 (0,91), 5,335 (1,06), 5,346 (0,98), 5,357 (1,06), 5,370 (1,06), 5,381 (1,43), 5,393 (1,43), 5,402 (1,21), 5,412 (1,28),

5,421 (1,13), 5,433 (0,83), 5,447 (0,91), 5,455 (0,91), 5,464 (0,91), 5,479 (0,98), 5,486 (1,06), 5,500 (0,83), 7,922 (16,00), 7,941 (1,28), 8,634 (7,09).

Ví dụ 271

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Trong argon: 5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (165 mg, 346 µmol) và paladi trên than (50,0 mg, 10% paladi) được tạo huyền phù trong etanol (29 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (1 atm) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 21,3 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (4 chất đồng phân):

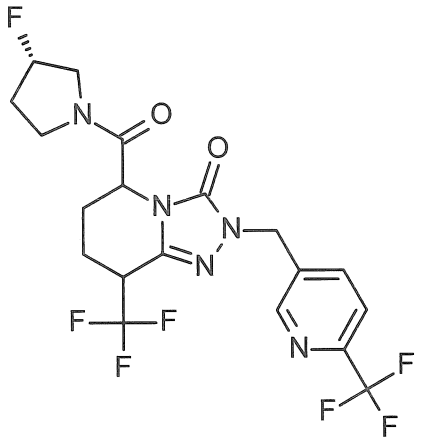
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,51 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,89), -0,034 (0,38), -0,009 (16,00), 0,007 (15,87), 0,146 (2,02), 1,742 (0,63), 1,772 (0,76), 1,799 (0,63), 1,827 (0,50), 2,078 (1,51), 2,104 (1,76), 2,152 (1,39), 2,178 (1,76), 2,222 (1,26), 2,251 (0,76), 2,322 (3,15), 2,327 (4,16), 2,331 (3,02), 2,365 (2,39), 2,522 (10,20), 2,587 (0,88), 2,639 (0,50), 2,664 (3,28), 2,669 (4,54), 2,674 (3,28), 2,700 (0,38), 2,709 (2,27), 2,731 (0,50), 2,890 (0,50), 3,366 (1,51), 3,384 (1,39), 3,396 (0,88), 3,412 (1,01), 3,424 (0,50), 3,439 (0,38), 3,467 (0,50), 3,520 (0,76), 3,535 (1,26), 3,559 (1,01), 3,588 (0,88), 3,609 (1,64), 3,629 (1,13), 3,656 (1,01), 3,676 (0,76), 3,737 (0,76), 3,757 (0,76), 3,779 (0,88), 3,804 (0,50), 3,869

(0,88), 3,926 (0,50), 3,948 (0,63), 3,964 (0,63), 4,022 (0,50), 4,053 (0,63), 4,091 (1,01), 4,097 (1,01), 4,778 (0,50), 4,791 (0,63), 4,837 (0,63), 4,846 (0,63), 4,921 (0,76), 4,933 (0,76), 4,956 (0,88), 5,059 (0,63), 5,069 (0,50), 5,099 (2,52), 5,110 (3,02), 5,122 (4,28), 5,162 (0,88), 5,268 (0,88), 5,355 (0,50), 5,402 (0,88), 5,490 (0,63), 7,897 (0,50), 7,921 (9,57), 7,941 (0,63), 8,635 (3,78).

Ví dụ 272

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 93 mg được hòa tan trong 3 ml etanol và 3 ml n-heptane; thể tích nạp: 0,58 ml; cột: Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 60:40; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 46 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 32,7 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,95 phút, d.e. = 98,4% [cột: Daicel Chiralpak® IA, 3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

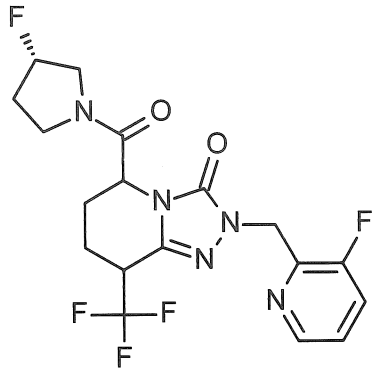
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,71), -0,008 (6,13), 0,008 (5,87), 0,146 (0,71), 1,806 (1,01), 1,827 (1,52), 1,850 (1,06), 2,078 (2,58), 2,095 (2,28), 2,105 (3,14),

2,142 (2,03), 2,152 (1,92), 2,177 (1,77), 2,192 (1,52), 2,223 (2,38), 2,248 (1,47), 2,274 (1,32), 2,327 (1,77), 2,332 (1,32), 2,367 (1,37), 2,665 (1,16), 2,670 (1,57), 2,674 (1,16), 2,710 (1,27), 3,342 (1,42), 3,360 (0,71), 3,370 (0,81), 3,379 (0,91), 3,406 (0,86), 3,415 (0,81), 3,468 (0,66), 3,475 (0,71), 3,504 (0,81), 3,514 (0,81), 3,633 (2,94), 3,651 (2,18), 3,676 (1,57), 3,699 (1,22), 3,736 (2,03), 3,761 (1,92), 3,781 (1,57), 3,806 (1,16), 3,869 (2,38), 4,089 (1,37), 4,099 (1,37), 4,780 (1,42), 4,791 (1,57), 4,838 (2,18), 4,848 (1,82), 5,059 (1,87), 5,100 (7,90), 5,123 (5,77), 5,164 (1,42), 5,268 (1,42), 5,399 (1,62), 5,520 (0,91), 7,921 (16,00), 7,941 (0,96), 8,637 (7,04).

Ví dụ 273

(5RS,8RS)-2-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Trong argon, 2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (50,0 mg, độ tinh khiết 62%, 67,1 µmol) và paladi trên than (10,0 mg, 10% paladi) được tạo huyền phù trong etanol (5,0 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (1 atm) qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 0,5 mg (1,7% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

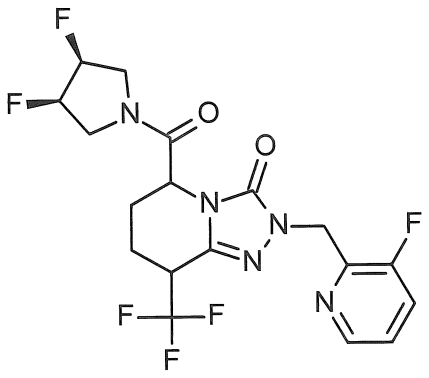
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,120 (1,33), -0,009 (5,54), -0,007 (16,00), 0,007 (11,08), 0,117 (1,28), 1,330 (0,87), 1,343 (0,82), 1,768 (1,90), 1,796 (2,56), 1,815 (1,79), 1,823 (2,10), 1,856 (2,36), 1,880 (2,10), 1,901 (0,77), 2,010 (2,82), 2,019 (3,54),

2,027 (3,85), 2,037 (5,03), 2,050 (6,10), 2,072 (4,97), 2,081 (4,26), 2,101 (3,49), 2,121 (4,51), 2,152 (9,44), 2,164 (5,90), 2,182 (4,36), 2,230 (3,18), 2,258 (2,36), 2,271 (2,31), 2,354 (1,18), 2,358 (2,31), 2,361 (3,08), 2,365 (2,21), 2,369 (1,08), 2,518 (5,38), 2,522 (3,79), 2,628 (1,03), 2,631 (2,15), 2,635 (2,97), 2,639 (2,10), 2,643 (0,87), 3,348 (6,56), 3,358 (4,92), 3,371 (3,74), 3,380 (3,13), 3,390 (2,36), 3,411 (1,74), 3,418 (1,69), 3,461 (1,18), 3,468 (1,23), 3,488 (1,95), 3,495 (1,74), 3,516 (1,90), 3,522 (1,95), 3,543 (4,67), 3,563 (4,87), 3,577 (3,03), 3,585 (3,28), 3,590 (3,18), 3,598 (5,03), 3,615 (1,23), 3,633 (3,79), 3,650 (3,95), 3,656 (2,97), 3,670 (2,92), 3,686 (2,72), 3,711 (1,33), 3,738 (2,62), 3,746 (1,54), 3,756 (3,38), 3,764 (2,05), 3,772 (2,05), 3,783 (1,38), 3,789 (1,33), 3,812 (1,59), 3,837 (0,77), 3,861 (3,33), 3,936 (1,59), 3,954 (2,87), 3,972 (2,51), 3,994 (1,28), 4,015 (1,44), 4,041 (1,74), 4,079 (3,95), 4,772 (2,00), 4,776 (2,26), 4,785 (2,36), 4,825 (2,62), 4,830 (3,33), 4,838 (2,72), 4,842 (2,51), 4,896 (2,51), 4,900 (2,97), 4,908 (2,82), 4,912 (2,62), 4,936 (2,51), 4,943 (3,85), 4,953 (2,62), 4,965 (3,90), 4,970 (8,05), 4,973 (7,33), 4,997 (5,59), 5,001 (11,64), 5,005 (10,67), 5,114 (4,26), 5,118 (7,54), 5,122 (6,82), 5,127 (7,74), 5,131 (4,36), 5,146 (2,87), 5,149 (4,97), 5,154 (4,46), 5,159 (5,13), 5,163 (2,77), 5,279 (3,13), 5,285 (2,97), 5,368 (2,05), 5,385 (3,23), 5,393 (3,44), 5,474 (1,85), 5,507 (1,33), 7,422 (6,10), 7,431 (11,08), 7,439 (12,26), 7,448 (12,77), 7,457 (7,08), 7,711 (8,15), 7,713 (6,41), 7,729 (12,10), 7,733 (6,97), 7,748 (7,23), 8,360 (8,05), 8,363 (13,28), 8,369 (8,67), 8,372 (12,87), 8,524 (5,03).

Ví dụ 274

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-8-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Trong argon: 2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (95,0 mg, độ tinh

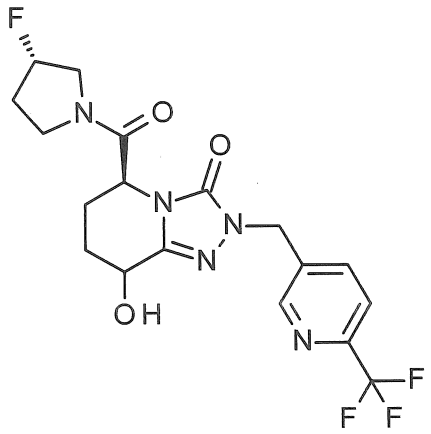
khiết 47%, 93,1 µmol) và paladi trên than (10,0 mg, 10% paladi) được tạo huyền phù trong etanol (5,0 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường hydo khí quyển (1 atm) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 17 mg (41% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,00), 1,747 (1,83), 1,780 (4,50), 1,808 (5,17), 1,839 (2,50), 2,024 (4,67), 2,034 (5,67), 2,049 (5,67), 2,067 (4,67), 2,094 (2,83), 2,133 (9,50), 2,141 (9,33), 2,327 (6,00), 2,366 (3,83), 2,669 (6,17), 2,710 (3,67), 3,471 (3,00), 3,480 (2,83), 3,493 (2,67), 3,504 (4,67), 3,515 (5,50), 3,525 (5,33), 3,534 (3,67), 3,559 (4,17), 3,567 (4,50), 3,626 (2,83), 3,641 (3,33), 3,660 (2,17), 3,674 (2,67), 3,686 (4,17), 3,698 (4,83), 3,720 (4,83), 3,731 (4,50), 3,751 (5,17), 3,765 (3,83), 3,785 (3,33), 3,798 (3,17), 3,855 (2,67), 3,867 (3,00), 3,904 (2,33), 3,933 (2,83), 3,947 (3,00), 3,962 (2,00), 3,983 (3,50), 3,997 (3,17), 4,011 (2,00), 4,026 (1,83), 4,087 (4,83), 4,094 (4,83), 4,102 (5,00), 4,134 (3,67), 4,148 (3,17), 4,164 (2,67), 4,176 (3,67), 4,191 (2,50), 4,204 (2,17), 4,880 (11,50), 4,890 (14,33), 4,971 (9,67), 5,010 (16,00), 5,065 (3,00), 5,114 (9,33), 5,127 (10,00), 5,154 (4,83), 5,168 (6,00), 5,247 (2,50), 5,257 (3,50), 5,268 (3,67), 5,285 (3,50), 5,324 (2,33), 5,337 (3,17), 5,345 (3,00), 5,354 (3,00), 5,366 (3,17), 5,380 (4,17), 5,392 (4,17), 5,403 (3,67), 5,415 (3,67), 5,425 (2,83), 5,443 (2,33), 5,451 (2,33), 5,463 (2,83), 5,475 (3,17), 5,486 (2,83), 5,502 (2,00), 7,419 (5,67), 7,429 (10,67), 7,440 (12,17), 7,450 (12,83), 7,461 (7,00), 7,706 (8,50), 7,731 (13,17), 7,753 (7,83), 8,360 (13,00), 8,371 (12,83).

Ví dụ 275

(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (150 mg, 363 µmol) đầu tiên được nạp vào argon trong diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, ở 0°C, hydrogen tetrafloborat (etyl ete adduct) (55 µl, 400 µmol) được thêm từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được làm khô trong chân không qua đêm. Phần còn lại được hòa tan trong axetonitril (600 µl) và, ở nhiệt độ phòng, dung dịch iron(II) (*S*,*S*-(2-({(*S*)-2-[(*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-2-yl]pyrolidin-1-yl}metyl)pyridin)(bis-axetonitril) hexafloantimonate (16,9 mg, 18,1 µmol) và axit axetic (10 µl, 180 µmol) trong axetonitril (0,36 ml) được thêm từ từ từng giọt vào. Sau đó, ở nhiệt độ phòng, hydro peroxit (27 µl, 50% solution trong nước, 440 µmol) trong axetonitril (3,3 ml) được thêm từ từ từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hydro peroxit (27 µl, 50% theo khối lượng dung dịch trong nước, 440 µmol) trong axetonitril (3,3 ml) được thêm từng giọt vào lần nữa và hỗn hợp được khuấy thêm 10 phút. Hydro peroxit (27 µl, 50% dung dịch nước, 440 µmol) trong axetonitril (3,3 ml) được thêm từng giọt vào một lần nữa và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được trộn với dung dịch nước natri hydroxit 1N và được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Hỗn hợp được pha loãng lại bằng dung dịch nước natri hydroxit 1 N và pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 11). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 15,0 mg (9% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,25), -0,008 (16,00), 0,008 (8,87), 0,015 (0,77), 0,018 (0,60), 0,025 (0,32), 0,146 (1,17), 1,728 (0,85), 1,740 (1,01), 1,751 (1,41), 1,765 (1,49), 1,778 (1,61), 1,800 (0,97), 1,818 (1,17), 1,852 (0,77), 1,884 (0,36), 1,912 (0,52), 1,948 (0,60), 1,999 (0,40), 2,021 (0,36), 2,037 (0,24), 2,105 (1,49), 2,224 (0,60), 2,265 (0,85), 2,323 (1,25), 2,327 (1,53), 2,331 (1,21), 2,366 (2,10), 2,389 (0,97), 2,405 (1,01), 2,425 (0,77), 2,523 (7,70), 2,525 (6,85), 2,558 (1,21), 2,561 (0,77), 2,564 (0,69), 2,566 (0,64), 2,569 (0,56), 2,572 (0,56), 2,576 (0,52), 2,582 (0,40), 2,587 (0,28), 2,594 (0,28), 2,598 (0,28), 2,612 (0,24), 2,651 (0,28), 2,665 (1,29), 2,669 (1,69), 2,673 (1,17), 2,709 (1,69), 3,238 (0,28), 3,361 (0,69), 3,373 (0,40), 3,386 (0,64), 3,397 (0,48), 3,419 (0,32), 3,457 (0,36), 3,484 (0,48), 3,494 (0,52), 3,508 (0,28), 3,516 (0,32), 3,620 (0,85), 3,629 (1,29), 3,636 (1,37), 3,643 (1,45), 3,649 (1,37), 3,667 (1,25), 3,690 (0,85), 3,711 (0,64), 3,730 (1,33), 3,755 (1,21), 3,769 (0,97), 3,776 (1,01), 3,796 (0,60), 3,834 (0,32), 3,861 (1,21), 4,475 (0,36), 4,487 (0,69), 4,501 (0,64), 4,510 (0,77), 4,527 (2,02), 4,538 (1,93), 4,547 (0,77), 4,599 (0,36), 4,610 (0,44), 4,624 (0,24), 4,655 (0,36), 4,670 (0,64), 4,682 (0,40), 4,751 (0,77), 4,762 (0,69), 4,801 (0,89), 4,806 (0,93), 4,817 (0,93), 5,044 (3,83), 5,060 (5,96), 5,101 (0,24), 5,258 (0,93), 5,389 (1,21), 5,513 (0,64), 5,772 (2,66), 5,783 (3,51), 5,796 (1,41), 7,896 (0,60), 7,920 (7,58), 8,650 (2,66), 8,663 (1,37).

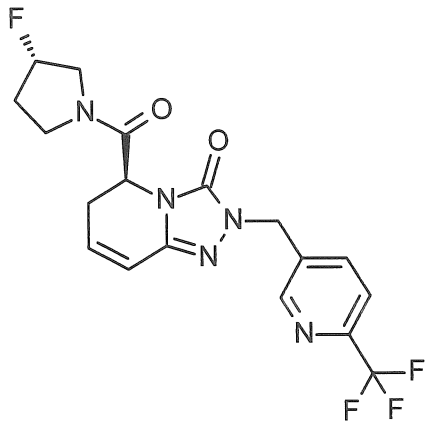
Phương pháp thay thế:

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (400 mg, 968 µmol) và xeri(IV) sulphate (1,29 g, 3,87 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (1,3 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1 N (1,3 ml, 24 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 với dung dịch nước natri hydroxit 2 N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 270 mg (59% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,03 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

Ví dụ 276

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) (200 mg, độ tinh khiết 70%, 326 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,8 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 3,3,3-trietyl-1-(metoxycarbonyl)diazathian-3-ium-1-ide 2,2-dioxit (233 mg, 978 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở 90°C trong 45 phút. 3,3,3-Trietyl-1-(metoxycarbonyl)diazathian-3-ium-1-ide 2,2-dioxit (78 mg, 326 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở 90°C thêm 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 40mm; rửa giải: axetonitril/nước với 0,1% axit formic gradient). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 9,60 mg (7% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

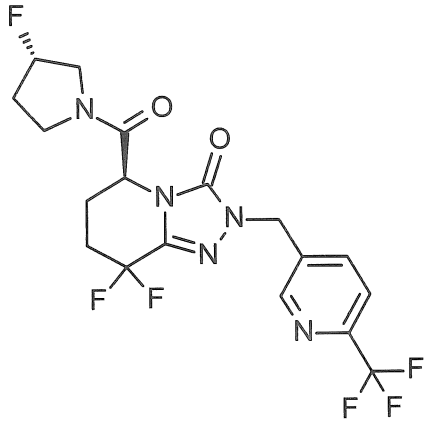
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,80), -0,032 (0,48), -0,027 (0,60), -0,024 (0,72), -0,019 (0,96), -0,016 (1,20), -0,009 (16,00), 0,007 (15,52), 0,018 (0,96), 0,022 (0,60), 0,027 (0,60), 0,146 (1,80), 2,091 (0,60), 2,116 (0,72), 2,125 (0,72), 2,165 (0,48), 2,239 (0,48), 2,270 (0,60), 2,322 (2,77), 2,327 (3,85), 2,332 (2,77), 2,366 (3,85), 2,394 (0,36), 2,414 (0,36), 2,420 (0,36), 2,434 (0,48), 2,440 (0,48), 2,447 (0,60), 2,451 (0,60), 2,521 (8,66), 2,523 (8,54), 2,526 (6,50), 2,557 (3,61), 2,560 (2,65), 2,562 (2,17), 2,564 (1,80), 2,567 (1,80), 2,569 (1,56), 2,572 (1,32), 2,574 (1,32), 2,577 (1,20), 2,579 (1,20), 2,582 (0,84), 2,584 (0,84), 2,586 (1,08), 2,589 (0,84), 2,601 (0,84), 2,606 (0,96), 2,621 (0,84), 2,628 (0,60), 2,648 (0,48), 2,653 (0,48), 2,665 (3,25), 2,669 (4,33), 2,674 (3,13), 2,709 (4,33), 2,725 (0,60), 2,747 (0,48), 2,753 (0,84), 2,770 (0,60), 2,913 (0,36), 2,943 (0,36), 2,978 (0,60), 2,994 (0,60), 3,008 (0,72), 3,032 (0,48), 3,047 (0,36), 3,055

(0,48), 3,208 (0,36), 3,220 (0,36), 3,246 (0,72), 3,255 (0,72), 3,357 (0,72), 3,372 (0,60), 3,423 (0,48), 3,470 (0,72), 3,496 (0,84), 3,637 (1,08), 3,661 (0,96), 3,688 (0,60), 3,728 (0,96), 3,774 (0,96), 3,847 (0,96), 4,949 (0,60), 4,970 (0,72), 5,004 (1,20), 5,024 (0,96), 5,080 (6,02), 5,259 (0,60), 5,390 (0,84), 5,511 (0,48), 6,248 (0,84), 6,262 (0,96), 6,278 (0,60), 6,307 (1,68), 6,315 (1,80), 6,334 (0,84), 6,340 (0,84), 7,922 (7,58), 8,559 (0,36), 8,664 (2,41), 17,706 (0,36).

Ví dụ 278

(5S)-8,8-Diflo-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (chất đồng phân 1) (33,5 mg, độ tinh khiết 62%, 48,6 µmol) đầu tiên được nạp vào argon trong diclometan (5,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (19 µl, 150 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha nước được chiết bốn lần bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 7,10 mg (31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

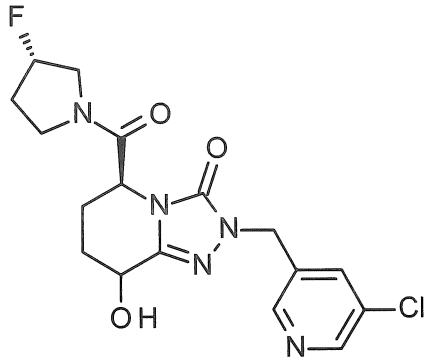
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,80), -0,008 (15,78), 0,008 (16,00), 0,027 (0,58), 0,146 (1,66), 1,096 (1,30), 1,113 (3,17), 1,131 (1,51), 2,119 (0,94), 2,148

(1,37), 2,169 (1,01), 2,177 (0,94), 2,237 (1,15), 2,284 (2,02), 2,323 (3,24), 2,327 (3,68), 2,332 (3,10), 2,352 (1,73), 2,366 (3,17), 2,381 (1,37), 2,407 (0,94), 2,435 (1,30), 2,446 (1,08), 2,523 (6,92), 2,568 (0,58), 2,591 (0,58), 2,665 (1,95), 2,670 (2,67), 2,674 (1,95), 2,710 (2,31), 3,184 (0,58), 3,201 (0,65), 3,243 (0,72), 3,346 (1,51), 3,357 (1,08), 3,375 (0,65), 3,395 (0,65), 3,420 (0,58), 3,428 (0,58), 3,518 (0,58), 3,527 (0,65), 3,614 (0,58), 3,655 (1,59), 3,679 (1,66), 3,707 (1,15), 3,758 (0,94), 3,780 (1,37), 3,801 (1,15), 3,825 (0,79), 3,890 (1,51), 4,864 (0,72), 4,878 (1,15), 4,940 (1,51), 5,172 (9,87), 5,277 (1,08), 5,407 (1,15), 5,531 (0,58), 7,946 (14,49), 7,949 (9,37), 8,677 (4,25).

Ví dụ 279

(5S,8RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



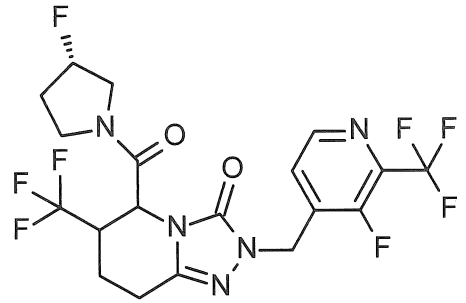
(5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (15,2 mg, 38,8 µmol) và xeri(IV) sulphat (51,6 mg, 155 µmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (52 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (52 µl, 970 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Xeri(IV) sulphate (25,8 mg, 77,6 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy một lần nữa ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Chất rắn được lọc ra với dung dịch và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 7,10 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,443 (2,53), 1,446 (2,51), 1,727 (1,43), 1,743 (2,23), 1,749 (2,12), 1,757 (2,29), 1,791 (1,45), 1,796 (1,26), 1,811 (2,25), 1,829 (1,28), 1,854 (1,39), 1,907 (2,21), 1,937 (0,93), 1,996 (0,93), 2,012 (1,02), 2,071 (0,87), 2,085 (1,04), 2,103 (2,12), 2,108 (2,12), 2,132 (1,99), 2,156 (1,21), 2,235 (1,28), 2,266 (1,28), 2,383 (2,38), 2,612 (1,34), 3,300 (15,81), 3,310 (16,00), 3,377 (2,90), 3,400 (2,40), 3,423 (1,52), 3,442 (1,30), 3,448 (1,39), 3,465 (1,54), 3,471 (1,45), 3,488 (1,04), 3,626 (1,56), 3,644 (3,44), 3,655 (2,51), 3,662 (2,68), 3,686 (1,65), 3,707 (1,97), 3,725 (1,60), 3,733 (1,52), 3,751 (1,80), 3,766 (1,08), 3,784 (1,95), 3,803 (1,19), 3,830 (1,15), 3,847 (2,25), 4,502 (1,39), 4,537 (3,66), 4,611 (1,00), 4,659 (0,82), 4,669 (1,34), 4,677 (0,89), 4,749 (1,21), 4,757 (1,19), 4,803 (1,34), 4,806 (1,39), 4,813 (1,52), 4,947 (6,52), 4,964 (10,72), 5,280 (1,80), 5,367 (1,75), 5,403 (1,19), 5,490 (1,21), 5,783 (1,47), 7,763 (3,66), 7,782 (2,77), 8,355 (1,36), 8,431 (4,78), 8,446 (3,55), 8,569 (7,77), 8,572 (7,90).

Ví dụ 280

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,6RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (96,0 mg, 224 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (111 mg, 291 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 670 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (33,8 mg, 269 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải:

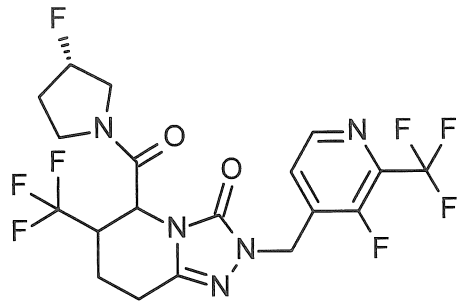
gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 72,0 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,82), -0,008 (16,00), 0,008 (13,07), 0,146 (1,70), 2,043 (1,47), 2,248 (0,64), 2,328 (2,23), 2,366 (2,34), 2,523 (6,33), 2,670 (2,81), 2,710 (2,81), 2,782 (1,17), 2,823 (0,70), 3,513 (0,70), 3,538 (1,41), 3,619 (0,70), 3,668 (0,94), 3,768 (0,76), 4,135 (0,70), 4,840 (0,82), 4,855 (0,76), 4,898 (1,11), 4,909 (1,05), 4,942 (0,88), 4,951 (0,82), 4,972 (1,00), 4,986 (0,88), 5,082 (4,10), 5,097 (3,81), 5,278 (0,76), 5,412 (0,88), 7,546 (0,88), 7,558 (1,88), 7,573 (1,70), 7,587 (1,11), 8,572 (3,52), 8,584 (3,40).

Ví dụ 281

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 68 mg được hòa tan trong 6 ml axetonitril/etanol (2:1); thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralcel® OD-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 70:30; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 26,8 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 27,2 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

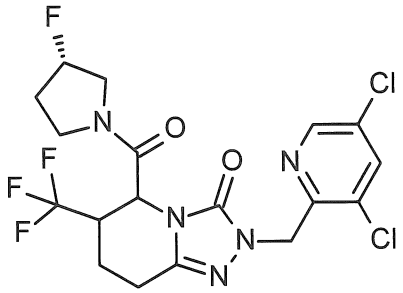
HPLC phân tích bất đối: R_t = 10,33 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OD-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 90:10; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,120 (0,91), -0,007 (10,14), 0,006 (7,74), 0,117 (0,91), 0,845 (0,57), 1,234 (1,37), 1,961 (2,73), 1,978 (2,79), 1,989 (2,33), 2,036 (3,36), 2,047 (6,89), 2,062 (6,89), 2,073 (3,93), 2,095 (2,11), 2,133 (2,96), 2,159 (2,28), 2,265 (1,82), 2,290 (1,88), 2,361 (2,39), 2,365 (1,71), 2,518 (5,98), 2,522 (4,56), 2,631 (3,87), 2,635 (3,13), 2,649 (2,16), 2,665 (3,42), 2,681 (2,51), 2,703 (1,54), 2,716 (2,22), 2,769 (1,71), 2,785 (3,30), 2,797 (4,61), 2,820 (2,22), 2,831 (2,79), 3,331 (3,70), 3,345 (2,68), 3,394 (1,77), 3,415 (1,77), 3,423 (2,05), 3,465 (1,77), 3,471 (2,16), 3,492 (3,59), 3,500 (3,76), 3,509 (2,51), 3,649 (3,07), 3,667 (4,84), 3,679 (4,38), 3,704 (2,51), 3,724 (5,24), 3,742 (3,07), 3,755 (2,05), 3,785 (1,71), 3,806 (2,73), 3,820 (2,79), 3,840 (1,31), 4,018 (1,37), 4,042 (1,31), 4,092 (1,20), 4,110 (1,14), 4,840 (6,32), 4,853 (6,32), 4,899 (9,00), 4,907 (8,71), 5,034 (1,77), 5,054 (2,28), 5,067 (8,54), 5,082 (10,65), 5,087 (13,04), 5,098 (12,19), 5,115 (1,82), 5,132 (1,94), 5,293 (2,96), 5,399 (3,02), 5,521 (1,99), 5,946 (0,51), 7,549 (3,87), 7,559 (7,12), 7,569 (4,21), 7,575 (3,25), 7,585 (5,41), 7,596 (2,73), 8,572 (16,00), 8,582 (15,43).

Ví dụ 282

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 122 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (60,0 mg, 158 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (64 µl, 360 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (18,3 mg, 146 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được

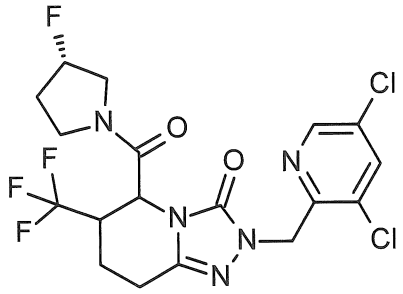
tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,4 mg (79% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,84 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,64), -0,008 (5,30), 0,008 (4,77), 0,146 (0,64), 1,038 (0,42), 1,055 (0,95), 1,073 (0,53), 1,944 (1,80), 1,964 (1,80), 1,978 (1,48), 2,003 (1,80), 2,026 (2,23), 2,041 (2,75), 2,055 (2,23), 2,073 (5,93), 2,110 (2,23), 2,144 (1,38), 2,244 (1,27), 2,286 (1,27), 2,323 (1,80), 2,327 (2,44), 2,366 (1,70), 2,523 (5,93), 2,575 (1,06), 2,620 (1,91), 2,665 (2,86), 2,670 (3,18), 2,674 (2,65), 2,690 (0,95), 2,710 (2,01), 2,736 (2,75), 2,779 (1,48), 3,347 (2,65), 3,358 (2,01), 3,376 (2,01), 3,405 (1,70), 3,467 (1,17), 3,502 (1,38), 3,530 (3,07), 3,567 (1,17), 3,607 (2,12), 3,652 (1,48), 3,669 (1,91), 3,689 (1,80), 3,714 (1,59), 3,733 (1,38), 3,775 (0,95), 3,803 (0,85), 3,819 (0,95), 3,845 (0,42), 4,004 (0,53), 4,038 (0,42), 4,089 (1,06), 4,122 (1,59), 4,146 (1,80), 4,170 (0,74), 4,816 (2,01), 4,831 (1,91), 4,862 (2,54), 4,871 (2,54), 4,882 (2,23), 4,891 (2,01), 4,930 (2,44), 4,944 (2,33), 4,981 (1,80), 4,987 (1,06), 5,021 (10,91), 5,026 (16,00), 5,045 (6,46), 5,067 (0,74), 5,085 (1,59), 5,279 (1,70), 5,409 (2,01), 5,509 (0,85), 5,945 (0,42), 8,254 (8,26), 8,259 (8,90), 8,558 (6,15), 8,560 (6,78), 8,563 (6,68).

Ví dụ 283

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,7RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 43 mg được hòa tan trong 5 ml axetonitril/isopropanol (3:2); thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralcel® OD-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210

nm]. Sau khi phân tách, 19,2 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 18,3 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

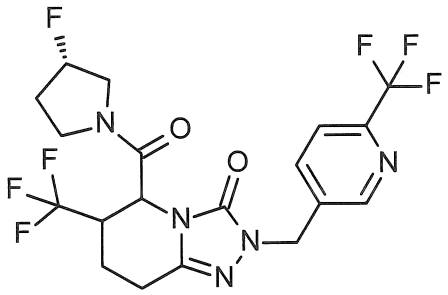
HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,97 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,20), -0,008 (14,40), 0,008 (9,18), 0,146 (1,16), 1,234 (0,96), 1,909 (0,80), 1,922 (1,36), 1,944 (1,80), 1,957 (1,28), 2,026 (2,85), 2,041 (3,45), 2,055 (2,45), 2,078 (1,88), 2,112 (2,41), 2,147 (1,80), 2,254 (1,28), 2,288 (1,20), 2,327 (1,72), 2,366 (1,44), 2,524 (7,14), 2,576 (1,48), 2,602 (1,72), 2,620 (1,88), 2,670 (2,57), 2,674 (2,73), 2,710 (1,92), 2,745 (2,85), 2,758 (1,84), 2,788 (1,60), 3,404 (1,76), 3,473 (2,25), 3,501 (1,96), 3,509 (2,01), 3,656 (2,81), 3,668 (3,05), 3,690 (3,53), 3,714 (2,93), 3,733 (2,09), 3,749 (2,09), 3,776 (1,16), 3,802 (1,76), 3,820 (1,76), 3,844 (0,88), 4,005 (0,92), 4,036 (0,76), 4,099 (0,88), 4,122 (0,80), 4,816 (3,61), 4,831 (3,61), 4,861 (4,77), 4,871 (4,61), 4,981 (3,09), 5,020 (16,00), 5,027 (8,82), 5,046 (8,82), 5,067 (1,08), 5,085 (2,49), 5,277 (1,80), 5,408 (2,29), 5,529 (1,36), 8,254 (6,50), 8,259 (6,74), 8,557 (6,14), 8,562 (7,06), 8,566 (4,81).

Ví dụ 284

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



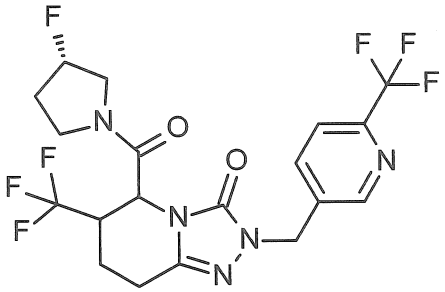
(5RS,6RS)-3-Oxo-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (54,0 mg, 132 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (64,9 mg, 171 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (69 µl, 390 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin

hydroclorua (19,8 mg, 158 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 51,4 mg (81% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

Ví dụ 285

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 200 mg được hòa tan trong 5 ml axetonitril/isopropanol (1:1); thể tích nạp: 0,15 ml; cột: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 30 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 60 ml/phút; nhiệt độ 28°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 69,8 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 71,7 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

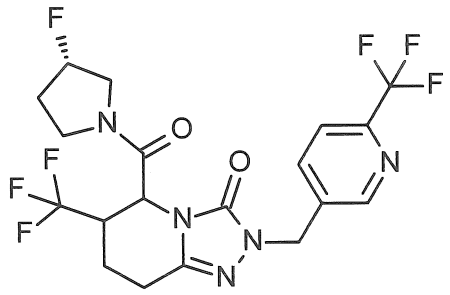
HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,79 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,40), -0,008 (16,00), 0,008 (9,77), 0,146 (1,40), 2,052 (1,18), 2,327 (2,15), 2,366 (1,93), 2,669 (2,36), 2,710 (2,15), 2,781 (0,75), 3,509 (0,64), 3,666 (1,07), 4,831 (0,97), 4,847 (0,97), 4,889 (1,29), 4,899 (1,29), 5,018 (2,36), 5,035 (4,08), 5,278 (0,64), 5,405 (0,75), 7,919 (7,30), 8,643 (1,83).

Ví dụ 286

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 200 mg được hòa tan trong 5 ml axetonitril/isopropanol (1:1); thể tích nạp: 0,15 ml; cột: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 30 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 60 ml/phút; nhiệt độ 28°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 69,8 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 71,7 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

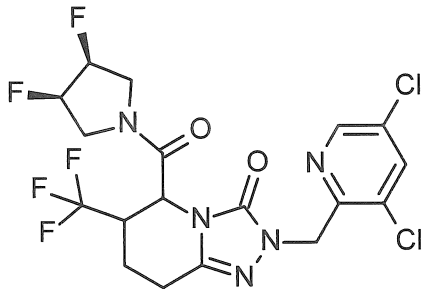
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,10 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,85), -0,008 (16,00), 0,008 (14,32), 0,146 (1,85), 1,967 (1,18), 2,028 (2,36), 2,044 (2,02), 2,327 (3,03), 2,366 (2,36), 2,524 (6,74), 2,587 (0,84), 2,669 (3,87), 2,710 (3,03), 2,767 (1,85), 3,376 (2,19), 3,394 (2,02), 3,422 (1,35), 3,535 (3,54), 3,561 (1,68), 3,589 (1,52), 3,607 (1,68), 3,766 (0,67), 4,099 (0,84), 4,121 (1,18), 4,145 (1,68), 4,187 (0,67), 4,930 (2,36), 4,939 (2,36), 4,963 (2,86), 4,977 (2,69), 5,024 (8,76), 5,036 (4,72), 5,280 (1,01), 5,383 (1,01), 5,413 (1,01), 5,514 (1,01), 7,918 (15,16), 7,921 (16,00), 8,644 (4,04).

Ví dụ 287

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



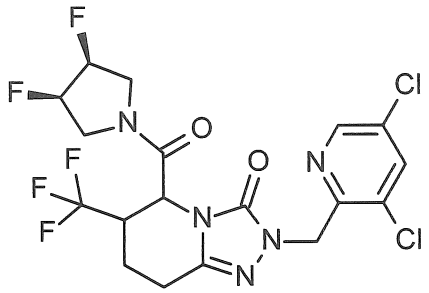
(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 122 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (60,0 mg, 158 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (64 µl, 360 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (20,9 mg, 146 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 41,0 mg (67% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,66 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (14,26), 0,146 (1,74), 1,937 (1,09), 2,021 (2,29), 2,073 (2,61), 2,328 (3,16), 2,366 (3,16), 2,603 (1,31), 2,625 (1,52), 2,669 (4,03), 2,710 (3,48), 2,740 (2,29), 2,756 (1,52), 3,503 (1,20), 3,650 (1,20), 3,699 (1,09), 3,716 (1,31), 3,818 (1,09), 3,847 (0,87), 4,057 (0,76), 4,398 (0,87), 4,918 (4,14), 4,932 (2,72), 4,989 (1,41), 5,027 (14,59), 5,047 (5,33), 5,087 (1,31), 5,255 (0,98), 5,356 (1,20), 5,462 (0,87), 8,255 (6,10), 8,260 (6,64), 8,557 (5,22).

Ví dụ 288

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 40 mg được hòa tan trong 3,5 ml etanol trong bể siêu âm); thể tích nạp: 0,80 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: etanol + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 55°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 19,5 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 18,4 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

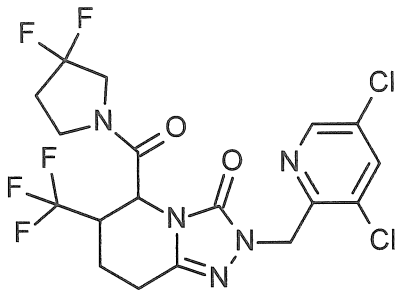
HPLC phân tích bất đối: R_t = 8,73 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OX-H-3 250 x 4,6 mm; rửa giải: etanol + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,79), 0,146 (0,79), 1,234 (0,93), 1,936 (1,08), 2,006 (2,14), 2,022 (2,59), 2,077 (1,22), 2,327 (1,45), 2,366 (1,24), 2,605 (1,53), 2,626 (1,90), 2,670 (2,67), 2,710 (1,61), 2,741 (2,78), 2,756 (1,72), 2,784 (1,48), 3,504 (1,59), 3,524 (1,43), 3,586 (1,24), 3,632 (1,19), 3,651 (1,45), 3,699 (1,27), 3,717 (1,48), 3,732 (1,40), 3,783 (0,90), 3,830 (1,24), 3,848 (0,95), 3,901 (0,85), 4,102 (0,85), 4,396 (1,00), 4,918 (5,32), 4,933 (3,09), 4,989 (1,22), 5,027 (16,00), 5,047 (5,71), 5,086 (1,22), 5,264 (1,19), 5,355 (1,48), 5,447 (1,06), 8,255 (6,88), 8,260 (7,17), 8,559 (6,72).

Ví dụ 289

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



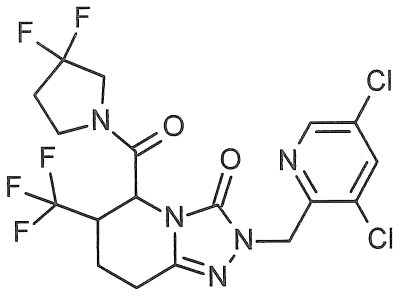
(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 122 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (60,0 mg, 158 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (64 µl, 360 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (20,9 mg, 146 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 43,0 mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,23), -0,008 (10,09), 0,008 (9,95), 0,146 (1,15), 1,939 (1,51), 1,957 (2,16), 1,973 (2,52), 1,991 (2,31), 2,008 (1,59), 2,073 (4,40), 2,328 (2,16), 2,366 (2,52), 2,387 (1,51), 2,416 (1,80), 2,436 (1,73), 2,457 (1,66), 2,573 (2,81), 2,591 (2,45), 2,609 (2,38), 2,638 (2,31), 2,655 (3,10), 2,670 (3,75), 2,710 (2,16), 2,745 (2,81), 2,791 (1,51), 3,406 (2,16), 3,554 (1,66), 3,571 (3,24), 3,588 (3,82), 3,607 (1,59), 3,640 (0,86), 3,675 (3,03), 3,694 (2,16), 3,707 (2,88), 3,720 (2,23), 3,740 (1,73), 3,768 (1,01), 3,801 (2,59), 3,834 (2,31), 3,869 (1,95), 3,909 (1,37), 3,938 (0,72), 4,100 (0,94), 4,119 (2,02), 4,144 (1,87), 4,161 (0,86), 4,365 (0,79), 4,392 (1,30), 4,423 (1,15), 4,453 (0,58), 4,897 (3,82), 4,910 (3,68), 4,948 (4,25), 4,961 (4,18), 4,991 (1,95), 5,031 (16,00), 5,039 (13,91), 5,080 (1,73), 5,489 (0,50), 8,256 (7,86), 8,261 (8,65), 8,557 (9,01), 8,562 (8,86).

Ví dụ 290

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 42 mg được hòa tan trong 3,5 ml etanol trong bể siêu âm); thể tích nạp: 0,80 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: etanol + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 55°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 17,9 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 17,0 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

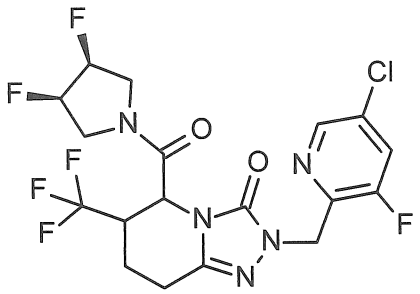
HPLC phân tích bất đối: R_t = 9,89 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OZ-H-3 250 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 70:30 + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,99), 0,008 (16,00), 0,146 (2,21), 1,235 (1,40), 1,955 (2,06), 1,974 (2,36), 1,991 (2,36), 2,007 (1,84), 2,057 (2,21), 2,327 (3,24), 2,366 (3,61), 2,573 (2,80), 2,594 (2,29), 2,610 (2,29), 2,637 (2,29), 2,669 (4,87), 2,710 (3,17), 2,742 (2,58), 3,407 (2,14), 3,571 (3,32), 3,588 (3,69), 3,606 (1,55), 3,674 (3,10), 3,707 (2,95), 3,739 (1,84), 3,767 (1,18), 3,800 (2,51), 3,835 (2,43), 3,867 (1,92), 3,909 (1,33), 4,117 (1,92), 4,143 (1,92), 4,395 (1,25), 4,897 (3,47), 4,910 (3,61), 4,947 (4,13), 4,961 (4,13), 4,991 (2,06), 5,030 (15,48), 5,039 (13,20), 5,079 (1,47), 8,256 (8,85), 8,261 (9,00), 8,557 (9,88), 8,562 (9,51).

Ví dụ 291

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



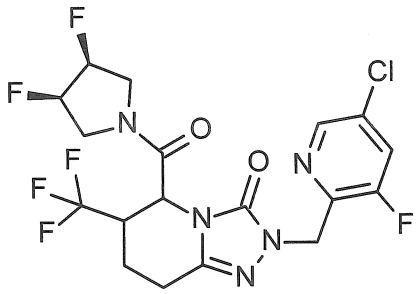
(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (62,5 mg, 165 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (66 µl, 380 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (21,8 mg, 152 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,0 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,28), -0,008 (16,00), 0,008 (8,30), 0,146 (1,22), 1,903 (1,42), 1,925 (1,69), 1,938 (1,22), 1,961 (1,01), 1,996 (2,90), 2,012 (3,31), 2,038 (1,35), 2,073 (5,00), 2,327 (2,03), 2,366 (2,36), 2,524 (9,18), 2,573 (1,49), 2,597 (1,42), 2,619 (2,16), 2,635 (1,69), 2,665 (2,70), 2,669 (2,84), 2,674 (2,84), 2,710 (3,38), 2,733 (3,31), 2,748 (2,23), 2,776 (1,76), 3,398 (1,55), 3,466 (1,08), 3,501 (1,69), 3,547 (1,96), 3,599 (1,49), 3,626 (1,22), 3,648 (1,69), 3,662 (1,69), 3,696 (1,62), 3,713 (1,42), 3,736 (1,55), 3,758 (1,01), 3,771 (1,01), 3,789 (1,15), 3,802 (1,22), 3,824 (1,62), 3,839 (1,42), 3,854 (1,08), 3,865 (0,88), 3,880 (0,95), 3,893 (1,15), 3,908 (0,95), 4,054 (0,95), 4,091 (0,95), 4,356 (0,88), 4,372 (1,08), 4,384 (1,15), 4,396 (1,35), 4,410 (1,01), 4,421 (0,88), 4,437 (0,88), 4,902 (5,20), 4,909 (6,01), 4,925 (4,39), 4,940 (1,62), 4,979 (13,37), 4,998 (4,93), 5,002 (4,59), 5,037 (1,28), 5,086 (0,47), 5,260 (1,49), 5,269 (1,49), 5,362 (1,89), 5,392 (1,62), 5,401 (1,62), 5,451 (1,22), 5,480 (1,22), 8,098 (5,60), 8,103 (5,74), 8,122 (5,67), 8,127 (5,60), 8,476 (6,35).

Ví dụ 292

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 44 mg được hòa tan trong 2 ml axetonitril/etanol (1:1) + 0,2% dietylamine; thể tích nạp: 0,15 ml; cột: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 9,9 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 11,9 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

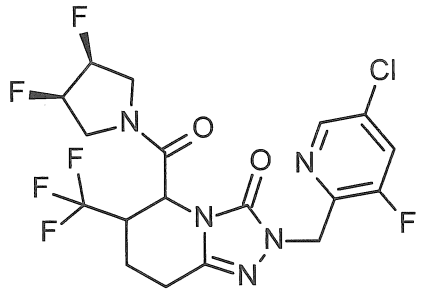
HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,66 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50 + 0,2% dietylamin; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,91), 0,008 (16,00), 0,146 (1,91), 1,109 (0,41), 1,236 (0,81), 1,904 (0,93), 1,926 (1,04), 1,961 (0,64), 1,997 (1,86), 2,013 (2,20), 2,057 (0,99), 2,327 (1,86), 2,366 (1,86), 2,596 (0,87), 2,620 (1,33), 2,635 (1,10), 2,670 (2,38), 2,710 (2,55), 2,734 (2,14), 2,749 (1,39), 2,777 (1,22), 3,269 (0,70), 3,399 (0,87), 3,468 (0,58), 3,501 (1,04), 3,556 (1,10), 3,600 (0,93), 3,628 (0,75), 3,650 (1,04), 3,663 (1,10), 3,698 (1,04), 3,713 (0,87), 3,736 (0,93), 3,770 (0,64), 3,790 (0,75), 3,826 (0,99), 3,840 (0,87), 3,854 (0,64), 3,881 (0,58), 3,895 (0,64), 3,908 (0,58), 4,054 (0,64), 4,100 (0,58), 4,356 (0,46), 4,372 (0,70), 4,398 (0,87), 4,410 (0,70), 4,438 (0,52), 4,903 (3,19), 4,909 (4,06), 4,925 (2,84), 4,941 (0,87), 4,979 (9,10), 5,002 (3,19), 5,037 (0,64), 5,260 (0,99), 5,362 (1,16), 5,401 (1,04), 5,481 (0,81), 8,098 (3,36), 8,103 (3,59), 8,122 (3,65), 8,127 (3,54), 8,477 (4,29).

Ví dụ 293

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 44 mg được hòa tan trong 2 ml axetonitril/etanol (1:1) + 0,2% dietylamine; thể tích nạp: 0,15 ml; cột: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 9,9 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 11,9 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,92 phút, e.e. = 97% [cột: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50 + 0,2% dietylamin; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

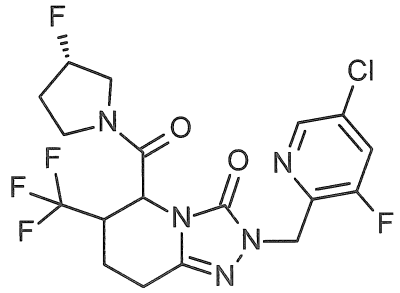
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,80), -0,008 (16,00), 0,008 (14,88), 0,146 (1,80), 1,074 (1,91), 1,091 (3,99), 1,110 (2,08), 1,233 (0,90), 1,904 (1,12), 1,925 (1,46), 1,961 (0,90), 1,997 (2,30), 2,013 (2,75), 2,057 (1,12), 2,327 (1,91), 2,366 (2,36), 2,599 (1,35), 2,619 (1,80), 2,637 (1,40), 2,669 (2,81), 2,710 (3,31), 2,734 (3,14), 2,750 (2,41), 2,776 (2,25), 3,466 (0,95), 3,510 (1,35), 3,556 (1,52), 3,599 (1,35), 3,624 (1,12), 3,649 (1,35), 3,662 (1,40), 3,697 (1,35), 3,713 (1,18), 3,736 (1,35), 3,759 (0,90), 3,770 (0,90), 3,790 (0,90), 3,802 (0,95), 3,825 (1,40), 3,840 (1,18), 3,894 (0,95), 3,908 (0,84), 4,054 (0,79), 4,092 (0,79), 4,356 (0,84), 4,396 (1,07), 4,903 (4,15), 4,912 (5,16), 4,925 (3,59), 4,945 (1,07), 4,979 (11,51), 4,998 (4,10), 5,038 (0,95), 5,270 (1,35), 5,363 (1,52),

5,402 (1,40), 5,481 (1,07), 8,098 (4,94), 8,103 (5,16), 8,122 (5,00), 8,127 (5,33), 8,478 (7,02).

Ví dụ 294

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (62,5 mg, 165 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (66 µl, 380 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (19,1 mg, 152 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 39,0 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

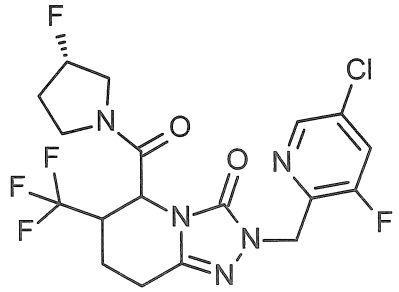
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,51), -0,008 (4,55), 0,008 (4,09), 0,146 (0,51), 1,250 (1,15), 1,257 (0,72), 1,266 (1,29), 1,271 (1,23), 1,288 (1,07), 1,899 (0,63), 1,913 (1,04), 1,933 (1,73), 1,954 (1,76), 1,968 (1,44), 1,994 (1,69), 2,010 (2,01), 2,018 (2,34), 2,033 (2,50), 2,047 (2,01), 2,068 (1,69), 2,082 (1,73), 2,107 (1,96), 2,148 (1,23), 2,228 (0,88), 2,242 (1,23), 2,288 (1,15), 2,327 (1,18), 2,366 (0,76), 2,524 (2,43), 2,570 (0,90), 2,592 (1,07), 2,614 (1,67), 2,670 (1,94), 2,690 (5,80), 2,710 (1,96), 2,728 (2,56), 2,741 (1,94), 2,770 (1,29), 2,783 (1,02), 3,269 (0,62), 3,298 (1,46), 3,315 (1,66), 3,333 (1,37), 3,343 (1,18), 3,362 (1,53), 3,378 (1,67), 3,391 (1,22), 3,409 (1,37), 3,471 (1,22), 3,498 (1,43), 3,528 (2,82), 3,550 (1,25), 3,565 (1,97), 3,619 (16,00), 3,663 (12,83), 3,793 (1,11), 3,802 (1,18), 3,819 (1,13), 3,845 (0,62), 4,006 (0,48), 4,038 (0,42), 4,090 (0,88),

4,123 (1,48), 4,146 (1,83), 4,170 (0,81), 4,809 (1,87), 4,825 (1,80), 4,854 (2,38), 4,864 (2,40), 4,874 (1,99), 4,884 (1,90), 4,922 (2,36), 4,937 (3,28), 4,976 (11,24), 4,997 (4,44), 5,018 (0,83), 5,034 (1,25), 5,278 (1,60), 5,379 (0,90), 5,411 (1,94), 5,511 (0,78), 5,533 (0,74), 8,097 (5,67), 8,102 (6,01), 8,121 (5,76), 8,126 (6,04), 8,478 (7,30).

Ví dụ 295

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 38 mg được hòa tan trong 2 ml axetonitril/etanol (1:1); thể tích nạp: 0,15 ml; cột: Daicel Chiralcel® ID 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 35:65 + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 11,3 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 13,0 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,57 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50 + 0,2% dietylamin; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

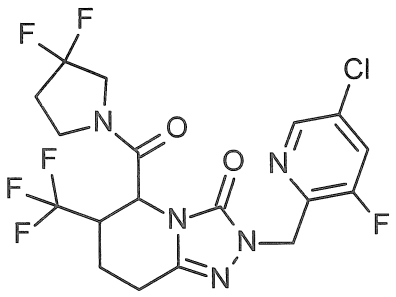
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,91), -0,008 (16,00), 0,008 (14,39), 0,146 (1,76), 0,866 (0,88), 0,886 (1,17), 0,904 (0,73), 1,233 (1,61), 1,912 (1,76), 1,933 (2,20), 1,947 (1,91), 2,003 (1,76), 2,018 (4,40), 2,033 (5,14), 2,108 (3,08), 2,242 (1,91), 2,290 (1,61), 2,327 (4,11), 2,366 (3,96), 2,523 (9,39), 2,569 (3,23), 2,595 (2,94), 2,614 (3,23), 2,670 (6,75), 2,710 (5,72), 2,738 (3,96), 2,782 (2,35), 3,366 (2,50), 3,411 (2,35), 3,471 (3,08), 3,497 (2,50), 3,662 (5,87), 3,684 (3,52), 3,717 (3,96), 3,740 (4,55), 3,802

(2,50), 3,819 (2,79), 3,846 (1,32), 3,998 (1,76), 4,039 (1,32), 4,056 (0,73), 4,091 (1,47), 4,124 (1,17), 4,155 (0,88), 4,809 (5,58), 4,824 (5,58), 4,854 (7,05), 4,864 (7,05), 4,932 (2,79), 4,971 (14,39), 4,975 (14,39), 4,996 (7,49), 5,000 (7,49), 5,015 (1,32), 5,039 (2,50), 5,277 (2,79), 5,410 (3,67), 5,532 (1,91), 8,097 (7,93), 8,102 (8,37), 8,121 (8,22), 8,126 (8,51), 8,478 (8,51).

Ví dụ 296

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



Axit (5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,6 ml), và HBTU (62,5 mg, 165 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (66 µl, 380 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (21,8 mg, 152 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 48,0 mg (78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

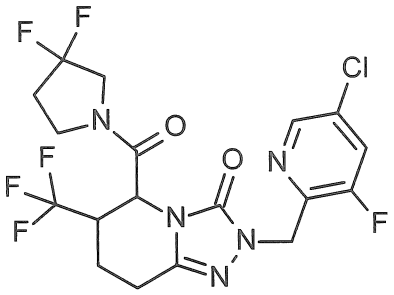
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,59), -0,008 (4,82), 0,008 (4,82), 0,146 (0,57), 1,253 (13,91), 1,269 (16,00), 1,279 (10,17), 1,294 (8,34), 1,928 (0,59), 1,947 (0,89), 1,963 (0,97), 1,981 (0,93), 1,997 (0,65), 2,049 (0,91), 2,073 (2,59), 2,328 (0,75), 2,367 (0,93), 2,389 (0,67), 2,409 (0,63), 2,419 (0,79), 2,439 (0,73), 2,460 (0,69), 2,523 (2,71), 2,576 (1,07), 2,591 (1,01), 2,608 (0,89), 2,632 (0,93), 2,649 (1,24), 2,665 (1,24), 2,670 (1,22), 2,711 (1,01), 2,736 (1,15), 2,781 (0,61), 3,114 (1,28), 3,131 (1,44), 3,143 (1,30), 3,160 (0,43), 3,539 (0,41), 3,552 (0,67), 3,570 (1,66), 3,591 (1,92), 3,603 (1,62),

3,613 (1,76), 3,630 (1,07), 3,672 (1,24), 3,688 (0,97), 3,707 (1,52), 3,733 (0,55), 3,771 (0,47), 3,805 (1,15), 3,838 (1,03), 3,863 (0,67), 3,880 (0,55), 3,904 (0,59), 4,100 (0,43), 4,118 (0,83), 4,144 (0,81), 4,390 (0,49), 4,422 (0,45), 4,888 (1,58), 4,902 (1,56), 4,940 (2,21), 4,953 (1,96), 4,984 (4,23), 4,992 (4,19), 5,031 (0,67), 7,050 (1,40), 7,177 (1,40), 7,304 (1,38), 8,099 (2,31), 8,104 (2,47), 8,123 (2,35), 8,128 (2,53), 8,477 (2,98), 8,481 (2,84).

Ví dụ 297

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 48 mg được hòa tan trong 2 ml axetonitril/metanol (1:1); thể tích nạp: 0,20 ml; cột: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 13,9 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 16,2 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,67 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

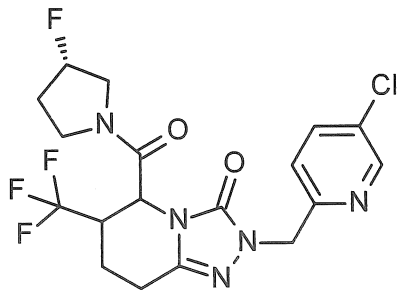
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (3,80), 0,146 (2,40), 0,866 (1,00), 0,885 (1,40), 0,904 (0,80), 1,235 (1,00), 1,313 (0,80), 1,946 (1,80), 1,961 (1,80), 1,980 (1,80), 1,998 (1,60), 2,064 (2,20), 2,327 (12,60), 2,365 (16,00), 2,590 (3,00), 2,605 (2,80), 2,626 (2,60), 2,669 (6,80), 2,709 (7,60), 2,736 (2,00), 2,781 (1,20), 3,397 (2,60), 3,569 (2,20), 3,591 (2,00), 3,611 (1,40), 3,640 (1,00), 3,672 (2,00), 3,706 (2,60), 3,773 (1,00), 3,804

(1,80), 3,836 (1,80), 3,861 (1,40), 3,903 (1,20), 3,998 (1,20), 4,117 (1,40), 4,143 (1,40), 4,391 (1,20), 4,415 (1,00), 4,888 (2,60), 4,902 (2,60), 4,941 (3,80), 4,953 (2,60), 4,985 (6,80), 5,031 (1,00), 8,103 (3,00), 8,127 (3,20), 8,482 (3,40).

Ví dụ 298

(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (47,0 mg, 125 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (61,5 mg, 162 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (65 µl, 370 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (18,8 mg, 150 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 31,0 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

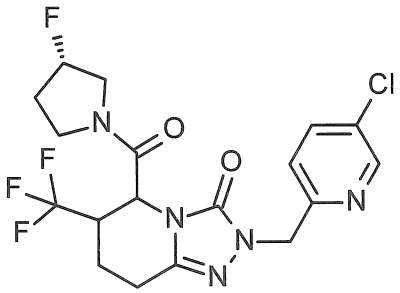
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,01), -0,008 (8,66), 0,008 (8,56), 0,146 (1,01), 1,385 (1,47), 1,946 (1,67), 1,968 (2,28), 2,007 (1,67), 2,045 (3,59), 2,060 (3,29), 2,073 (3,14), 2,110 (2,53), 2,144 (1,72), 2,245 (1,52), 2,290 (1,42), 2,328 (2,58), 2,366 (1,87), 2,611 (1,06), 2,669 (3,29), 2,710 (2,73), 2,762 (2,84), 2,805 (1,42), 3,369 (2,28), 3,468 (1,16), 3,509 (1,57), 3,535 (3,34), 3,562 (1,22), 3,615 (1,82), 3,648 (1,57), 3,670 (2,58), 3,740 (1,87), 3,769 (1,42), 3,805 (0,96), 3,824 (1,06), 4,099 (0,96), 4,126 (1,52), 4,150 (1,97), 4,175 (0,86), 4,831 (2,08), 4,847 (2,13), 4,883 (2,94), 4,893 (3,85), 4,915 (6,73), 4,923 (16,00), 4,934 (14,53), 4,954 (3,80), 4,969 (3,24), 4,994 (0,61), 5,142 (0,61), 5,279 (1,82), 5,411 (2,18), 5,513 (0,96), 5,947 (0,51), 7,206 (4,66), 7,218 (3,29), 7,227

(7,80), 7,239 (3,34), 7,249 (3,09), 7,920 (5,57), 7,926 (6,38), 7,941 (5,42), 7,947 (6,08), 8,574 (9,52), 8,580 (8,46).

Ví dụ 299

(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 30 mg được hòa tan trong 3 ml metanol/Tert-butyl metyl ete (2:1); thể tích nạp: 1,00 ml; cột: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: metanol/Tert-butyl metyl ete 10:90; tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 270 nm]. Sau khi phân tách, 11,1 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 11,3 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 6,44 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IB 50 x 4,6 mm; rửa giải: metanol/Tert-butyl metyl ete 10:90; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

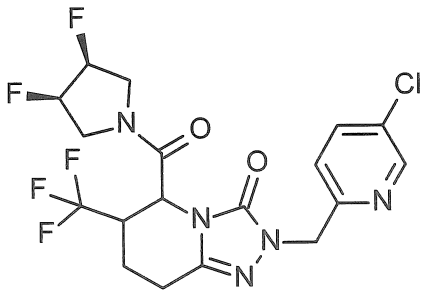
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,82), -0,008 (16,00), 0,008 (15,36), 0,146 (1,87), 1,186 (8,95), 1,427 (2,97), 1,946 (1,36), 1,968 (1,36), 1,981 (1,15), 2,030 (1,40), 2,046 (3,27), 2,060 (3,18), 2,077 (1,91), 2,110 (1,82), 2,126 (1,53), 2,146 (1,49), 2,257 (1,10), 2,292 (1,02), 2,327 (1,49), 2,366 (1,19), 2,524 (2,97), 2,592 (0,64), 2,610 (0,98), 2,633 (1,06), 2,655 (1,87), 2,670 (1,91), 2,689 (0,89), 2,710 (1,78), 2,760 (1,82), 2,775 (2,08), 2,803 (1,02), 2,819 (1,23), 3,370 (1,02), 3,406 (0,98), 3,416 (1,02), 3,469 (1,40), 3,504 (1,70), 3,648 (1,78), 3,670 (3,44), 3,705 (1,70), 3,726 (1,53), 3,744 (2,04), 3,767 (1,32), 3,805 (1,36), 3,824 (1,36), 3,849 (0,59), 4,013 (0,72), 4,036 (0,59), 4,107

(0,68), 4,131 (0,64), 4,831 (3,10), 4,846 (3,06), 4,883 (4,20), 4,892 (4,37), 4,915 (6,49), 4,921 (6,88), 4,932 (11,50), 4,946 (2,38), 4,962 (0,51), 4,974 (0,42), 5,278 (1,53), 5,409 (1,99), 5,532 (1,06), 7,207 (4,20), 7,228 (7,60), 7,249 (3,44), 7,922 (4,12), 7,928 (4,07), 7,943 (3,95), 7,949 (3,90), 8,573 (5,26), 8,579 (5,22).

Ví dụ 300

(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



Axit (5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (47,0 mg, 125 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (61,5 mg, 162 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (65 µl, 370 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (21,5 mg, 150 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 34,0 mg (59% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

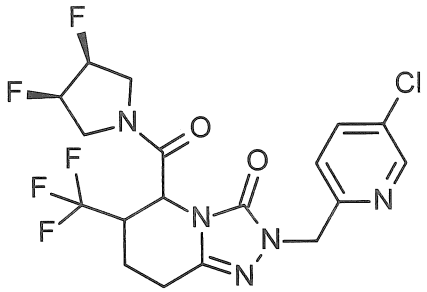
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,67), -0,008 (6,04), 0,008 (5,59), 0,146 (0,67), 1,924 (0,61), 1,938 (1,03), 1,960 (1,34), 1,973 (0,97), 2,006 (1,18), 2,021 (2,58), 2,038 (2,61), 2,053 (1,58), 2,067 (0,94), 2,327 (1,21), 2,366 (1,34), 2,523 (3,25), 2,593 (0,61), 2,613 (0,91), 2,635 (0,91), 2,655 (1,67), 2,669 (2,16), 2,696 (0,94), 2,709 (2,58), 2,725 (0,79), 2,767 (2,37), 2,782 (1,58), 2,811 (1,28), 2,825 (0,70), 3,399 (0,97), 3,411 (1,00), 3,423 (1,00), 3,436 (0,97), 3,473 (0,88), 3,508 (1,28), 3,553 (1,43), 3,563 (1,40), 3,592 (1,15), 3,604 (1,15), 3,633 (0,88), 3,653 (1,24), 3,667 (1,18), 3,686 (0,76), 3,702 (1,21), 3,718 (1,03), 3,727 (1,03), 3,738 (1,31), 3,761 (0,85), 3,774 (0,91), 3,792 (0,85),

3,805 (0,82), 3,828 (1,06), 3,844 (0,85), 3,859 (0,76), 3,871 (0,61), 3,885 (0,64), 3,900 (0,76), 3,914 (0,76), 4,060 (0,67), 4,098 (0,67), 4,365 (0,70), 4,380 (0,76), 4,392 (0,76), 4,403 (0,85), 4,418 (0,76), 4,430 (0,70), 4,446 (0,64), 4,903 (1,03), 4,923 (11,69), 4,935 (16,00), 4,944 (4,98), 4,950 (4,43), 4,978 (0,67), 5,120 (0,49), 5,134 (0,43), 5,244 (0,97), 5,256 (1,09), 5,265 (1,28), 5,273 (1,00), 5,311 (0,76), 5,322 (0,91), 5,358 (1,34), 5,389 (1,09), 5,397 (1,09), 5,462 (0,91), 5,478 (0,91), 7,210 (3,28), 7,225 (3,89), 7,231 (3,83), 7,245 (4,01), 7,923 (3,73), 7,930 (3,58), 7,945 (3,64), 7,948 (3,46), 8,573 (4,61), 8,579 (4,37).

Ví dụ 301

(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



Axit (5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 34 mg được hòa tan trong 3 ml metanol/Tert-butyl metyl ete (3:1); thể tích nạp: 1,00 ml; cột: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: metanol/Tert-butyl metyl ete 10:90; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 270 nm]. Sau khi phân tách, 15,3 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 14,3 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 5,58 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IB 50 x 4,6 mm; rửa giải: metanol/Tert-butyl metyl ete 10:90; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

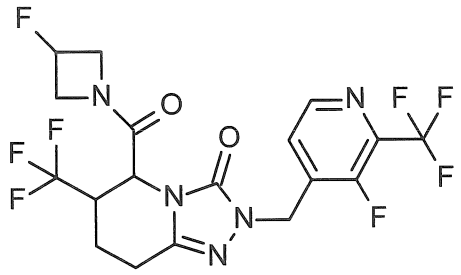
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,57), -0,008 (13,32), 0,008 (12,83), 0,146 (1,53), 1,186 (13,39), 1,427 (0,94), 1,925 (0,52), 1,938 (0,87), 1,960 (1,15), 1,973

(0,80), 2,007 (1,08), 2,022 (2,54), 2,038 (2,57), 2,053 (1,57), 2,078 (0,97), 2,327 (1,11), 2,366 (0,90), 2,593 (0,56), 2,612 (0,90), 2,636 (0,90), 2,655 (1,60), 2,670 (2,02), 2,695 (0,90), 2,710 (2,26), 2,769 (2,19), 2,783 (1,43), 2,812 (1,18), 3,423 (0,97), 3,437 (0,90), 3,472 (0,80), 3,508 (1,18), 3,555 (1,25), 3,593 (1,04), 3,632 (0,87), 3,653 (1,18), 3,668 (1,18), 3,687 (0,70), 3,702 (1,11), 3,718 (0,94), 3,727 (0,80), 3,739 (1,22), 3,761 (0,63), 3,774 (0,70), 3,793 (0,80), 3,805 (0,80), 3,828 (1,01), 3,846 (0,80), 3,860 (0,73), 3,885 (0,63), 3,900 (0,80), 3,914 (0,63), 4,061 (0,63), 4,098 (0,66), 4,367 (0,56), 4,380 (0,70), 4,392 (0,70), 4,408 (0,87), 4,418 (0,73), 4,430 (0,70), 4,446 (0,56), 4,923 (11,65), 4,935 (16,00), 4,946 (6,99), 5,244 (0,90), 5,256 (0,97), 5,266 (1,08), 5,322 (0,77), 5,358 (1,25), 5,389 (0,97), 5,440 (0,66), 5,463 (0,87), 5,479 (0,83), 7,211 (3,41), 7,225 (3,58), 7,231 (3,90), 7,246 (3,62), 7,924 (3,44), 7,927 (3,41), 7,930 (3,34), 7,945 (3,27), 7,949 (3,23), 7,951 (3,20), 8,573 (5,39), 8,579 (5,25).

Ví dụ 302

(5RS,6RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



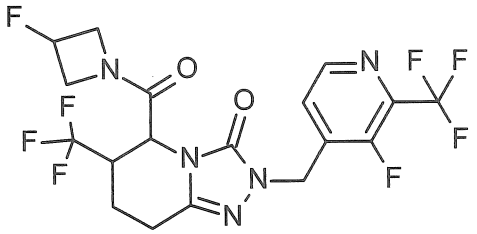
Axit (5RS,6RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (96,0 mg, 224 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (111 mg, 291 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 670 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (30,0 mg, 269 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,0 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,95), -0,008 (16,00), 0,008 (14,87), 0,146 (2,03), 1,995 (1,95), 2,073 (2,18), 2,327 (3,15), 2,366 (3,00), 2,523 (7,21), 2,670 (3,68), 2,710 (3,31), 2,767 (2,18), 2,783 (1,20), 2,812 (1,05), 3,379 (1,13), 3,973 (1,13), 4,000 (1,20), 4,032 (1,05), 4,229 (1,13), 4,252 (1,43), 4,560 (0,90), 4,654 (2,85), 4,666 (4,36), 4,677 (2,63), 4,867 (0,68), 5,086 (6,91), 5,100 (5,93), 5,371 (0,83), 5,560 (0,90), 7,566 (2,70), 7,579 (5,18), 7,592 (2,70), 8,571 (5,18), 8,583 (5,11).

Ví dụ 303

(5RS,6RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,6RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 23 mg được hòa tan trong isopropanol/diclometan/n-heptan (3:1:2); thể tích nạp: 0,50 ml; cột: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 30 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 60:40; tốc độ dòng: 60 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 10,5 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 11,8 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,70 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/isopropanol 60:40; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

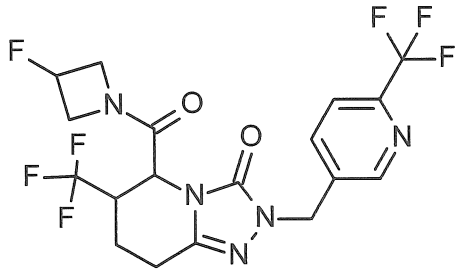
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,52), -0,008 (16,00), 0,146 (1,68), 1,994 (2,48), 2,047 (2,08), 2,327 (2,96), 2,366 (3,04), 2,670 (4,24), 2,710 (3,76), 2,767 (2,96), 2,811 (1,68), 3,968 (1,44), 3,999 (1,52), 4,030 (1,44), 4,229 (1,60), 4,252 (2,08), 4,567 (1,12), 4,625 (1,04), 4,654 (4,16), 4,666 (5,92), 4,679 (3,44), 4,815 (0,80), 5,087

(9,44), 5,100 (8,16), 5,369 (1,12), 5,560 (0,96), 7,566 (3,52), 7,579 (6,40), 7,592 (3,84), 8,571 (6,48), 8,583 (6,40).

Ví dụ 304

(5RS,6RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



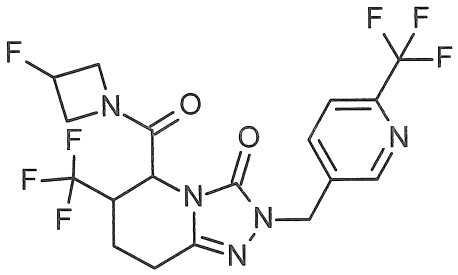
Axit (5RS,6RS)-3-Oxo-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (54,0 mg, 132 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (64,9 mg, 171 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (69 µl, 390 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (17,6 mg, 158 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 47,9 mg (78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,77), -0,008 (16,00), 0,008 (12,72), 0,146 (1,77), 0,886 (0,42), 1,969 (1,43), 1,983 (1,77), 2,040 (1,52), 2,073 (1,43), 2,327 (2,78), 2,366 (3,54), 2,523 (7,75), 2,669 (4,04), 2,710 (3,12), 2,756 (1,85), 2,771 (1,18), 2,797 (0,93), 3,965 (0,93), 3,999 (0,93), 4,028 (0,84), 4,065 (0,67), 4,224 (1,01), 4,246 (1,09), 4,272 (1,18), 4,304 (1,09), 4,569 (0,67), 4,642 (2,53), 4,656 (3,87), 4,666 (2,61), 4,821 (0,51), 5,030 (7,33), 5,044 (7,49), 5,418 (0,67), 5,560 (0,67), 7,921 (12,46), 8,652 (4,63).

Ví dụ 305

(5RS,6RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,6RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 46 mg được hòa tan trong axetonitril/etanol (3:1); thể tích nạp: 0,30 ml; cột: Daicel Chiralcel® IE 5 µm, 250 x 30 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 16,9 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 21,7 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

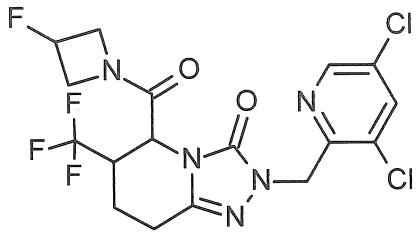
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,09 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,84), 0,008 (5,48), 0,146 (0,75), 1,100 (0,66), 1,235 (1,33), 1,950 (1,51), 1,968 (1,99), 1,984 (2,44), 2,001 (1,63), 2,040 (1,99), 2,327 (1,45), 2,366 (1,36), 2,524 (6,48), 2,670 (3,22), 2,710 (1,51), 2,738 (1,60), 2,754 (2,71), 2,771 (1,66), 2,797 (1,33), 2,813 (0,69), 3,936 (0,75), 3,967 (1,27), 3,998 (1,36), 4,030 (1,18), 4,061 (0,84), 4,224 (1,39), 4,244 (1,54), 4,274 (1,66), 4,304 (1,51), 4,471 (0,75), 4,485 (0,78), 4,526 (0,72), 4,540 (0,69), 4,567 (0,96), 4,595 (0,72), 4,643 (3,59), 4,655 (5,06), 4,666 (3,28), 4,821 (0,72), 4,849 (0,72), 4,873 (0,66), 5,030 (9,94), 5,045 (9,76), 5,372 (0,90), 5,418 (0,87), 5,515 (0,90), 5,561 (0,87), 7,922 (16,00), 8,653 (6,24).

Ví dụ 306

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)

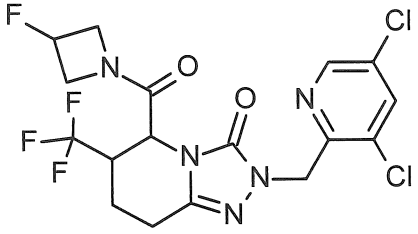


(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 122 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (60,0 mg, 158 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (64 µl, 360 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (16,3 mg, 146 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,3 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

Ví dụ 307

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 40 mg được hòa tan trong axetonitril/etanol (3:1); thể tích nạp: 0,40 ml; cột: Daicel Chiralcel® IE 5 µm, 250 x 30 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 17,6 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 18,1 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

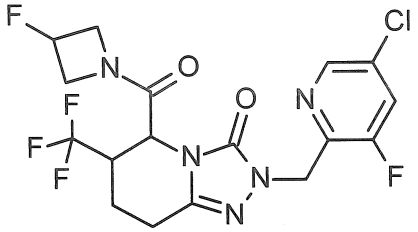
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,65 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,90), -0,008 (16,00), 0,008 (14,18), 0,146 (1,90), 1,235 (0,78), 1,964 (1,56), 2,064 (1,56), 2,327 (3,46), 2,366 (3,29), 2,523 (7,87), 2,669 (3,37), 2,710 (4,06), 2,728 (2,25), 2,745 (1,21), 2,772 (1,21), 3,958 (1,12), 3,984 (1,04), 4,018 (1,04), 4,243 (1,73), 4,543 (0,86), 4,609 (3,03), 4,623 (3,55), 4,631 (2,77), 4,800 (0,69), 5,037 (9,51), 5,046 (7,26), 5,411 (0,78), 5,548 (0,69), 8,258 (5,97), 8,263 (6,31), 8,556 (4,06).

Ví dụ 308

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (62,5 mg, 165 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (66 µl, 380 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (17,0 mg, 152 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,0 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

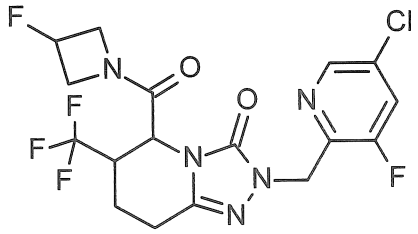
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 452 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,64), -0,008 (15,18), 0,008 (15,69), 0,146 (1,85), 1,921 (2,87), 1,942 (3,28), 1,956 (4,00), 2,053 (3,28), 2,327 (3,08), 2,366 (2,56), 2,589 (2,36), 2,635 (3,79), 2,650 (4,00), 2,669 (4,31), 2,710 (4,51), 2,720 (5,54),

2,735 (3,49), 2,764 (2,56), 3,925 (1,54), 3,957 (2,46), 3,987 (2,46), 4,017 (2,26), 4,048 (1,44), 4,215 (2,36), 4,240 (2,87), 4,268 (2,77), 4,297 (2,87), 4,465 (1,44), 4,555 (1,74), 4,601 (6,67), 4,610 (8,62), 4,616 (8,82), 4,766 (1,13), 4,779 (1,33), 4,804 (1,44), 4,841 (1,33), 4,856 (1,44), 4,990 (16,00), 5,000 (14,46), 5,415 (1,85), 5,549 (1,74), 8,104 (8,31), 8,129 (8,41), 8,476 (11,59).

Ví dụ 309

(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 36 mg được hòa tan trong 3 ml etanol; thể tích nạp: 0,80 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: etanol + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 55°C; Phát hiện UV: 235 nm]. Sau khi phân tách, 13,7 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 11,7 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 7,56 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OZ-H 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 70:30 + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

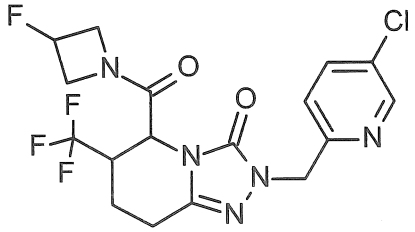
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 452 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,44), -0,008 (13,25), 0,146 (1,40), 1,236 (0,90), 1,922 (2,61), 1,941 (3,15), 1,956 (3,65), 1,972 (2,25), 2,052 (3,34), 2,327 (2,03), 2,366 (1,94), 2,590 (2,03), 2,634 (3,61), 2,650 (3,70), 2,669 (3,02), 2,703 (2,93), 2,710 (3,65), 2,719 (5,18), 2,735 (3,11), 2,763 (2,52), 2,778 (1,31), 3,870 (0,41), 3,927 (1,22), 3,959 (2,34), 3,986 (2,52), 4,018 (2,16), 4,055 (1,44), 4,172 (1,08), 4,184 (1,26), 4,214 (2,12), 4,238 (2,66), 4,266 (2,75), 4,295 (2,66), 4,314 (1,26), 4,343 (0,90), 4,467

(1,31), 4,481 (1,35), 4,518 (1,26), 4,533 (1,31), 4,552 (1,62), 4,583 (1,08), 4,601 (6,40), 4,610 (8,34), 4,616 (8,88), 4,622 (7,44), 4,790 (0,99), 4,805 (1,17), 4,832 (1,17), 4,856 (1,17), 4,884 (0,95), 4,990 (16,00), 5,000 (14,38), 5,371 (1,53), 5,414 (1,58), 5,513 (1,53), 5,556 (1,49), 8,104 (6,81), 8,128 (6,99), 8,476 (8,16).

Ví dụ 310

(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



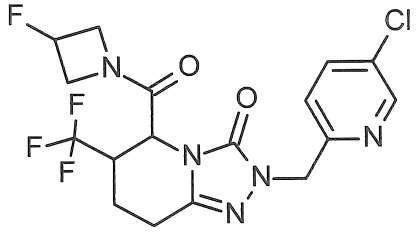
(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-6-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (47,0 mg, 125 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (61,5 mg, 162 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (65 µl, 370 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (16,7 mg, 150 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 30,0 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,09), -0,008 (15,63), 0,008 (16,00), 0,146 (2,02), 1,953 (1,79), 1,973 (2,09), 1,986 (2,54), 2,073 (3,44), 2,327 (2,32), 2,366 (2,09), 2,670 (4,34), 2,710 (2,32), 2,734 (1,87), 2,751 (3,29), 2,768 (2,17), 2,794 (1,72), 2,811 (0,97), 3,935 (0,90), 3,965 (1,57), 3,994 (1,64), 4,023 (1,50), 4,060 (0,82), 4,192 (0,97), 4,224 (1,64), 4,247 (2,09), 4,282 (1,64), 4,304 (1,57), 4,487 (0,90), 4,526 (0,90), 4,542 (0,90), 4,567 (1,20), 4,633 (4,26), 4,642 (4,93), 4,647 (5,23), 4,655 (4,56), 4,780 (1,35), 4,794 (1,72), 4,879 (1,20), 4,931 (13,23), 4,943 (13,08), 4,989 (0,97), 5,412 (1,20), 5,553 (1,12), 7,226 (9,05), 7,248 (9,87), 7,928 (4,64), 7,944 (4,26), 8,575 (7,03), 8,581 (3,96)

Ví dụ 311

(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 30 mg được hòa tan trong 3 ml etanol/axetonitril (1:2); thể tích nạp: 0,25 ml; cột: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (50:50); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 12,30 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 12,1 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

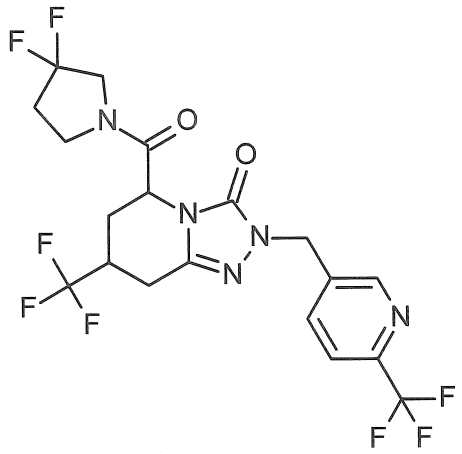
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,51 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 140,00 phút; MS (ESIpos): m /z = 433 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,76), -0,008 (7,47), 0,008 (6,94), 0,146 (0,88), 1,234 (0,53), 1,953 (1,94), 1,971 (2,29), 1,986 (2,82), 2,073 (2,94), 2,327 (2,00), 2,366 (1,53), 2,670 (4,88), 2,710 (1,94), 2,735 (2,18), 2,751 (3,94), 2,767 (2,41), 2,794 (1,94), 3,932 (0,94), 3,964 (1,88), 3,995 (2,06), 4,023 (1,82), 4,058 (1,18), 4,192 (1,00), 4,223 (2,00), 4,247 (2,47), 4,278 (1,82), 4,303 (1,88), 4,475 (1,00), 4,489 (1,06), 4,528 (1,00), 4,563 (1,24), 4,633 (5,24), 4,647 (6,41), 4,655 (5,59), 4,880 (0,94), 4,931 (15,94), 4,943 (16,00), 5,414 (1,18), 5,555 (1,24), 7,227 (10,59), 7,248 (11,29), 7,927 (5,18), 7,947 (4,94), 8,575 (9,65).

Ví dụ 312

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



(5RS,7RS)-3-Oxo-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, độ tinh khiết 90%, 219 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (108 mg, 285 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 660 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (37,7 mg, 263 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước) và chất đồng phân không đối quang 1 được phân tách. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 78,2 mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

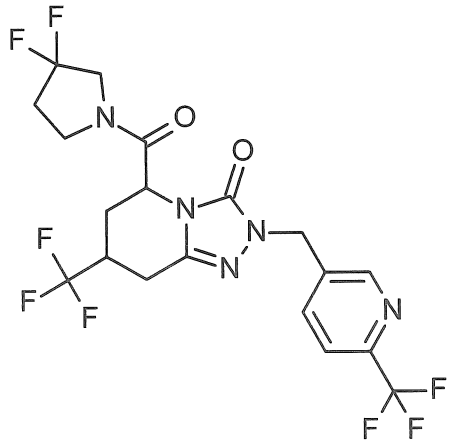
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,71), -0,008 (5,74), 0,146 (0,71), 2,138 (0,40), 2,156 (0,79), 2,173 (0,82), 2,198 (0,97), 2,229 (0,73), 2,245 (0,68), 2,270 (1,30), 2,290 (1,46), 2,327 (1,37), 2,366 (0,71), 2,376 (0,51), 2,397 (0,97), 2,427 (1,24), 2,444 (1,13), 2,462 (0,79), 2,565 (1,92), 2,583 (1,48), 2,602 (1,02), 2,670 (0,88), 2,688 (1,06), 2,696 (1,02), 2,717 (1,41), 2,726 (2,30), 2,735 (1,48), 2,757 (1,63), 2,764 (1,68), 2,895 (1,15), 2,927 (1,08), 2,979 (2,12), 3,019 (1,61), 3,541 (0,44), 3,552 (1,04), 3,571 (2,21), 3,586 (2,16), 3,603 (1,28), 3,714 (0,99), 3,756 (1,28), 3,786 (1,52), 3,821 (1,17), 3,901 (1,04), 3,919 (2,36), 3,936 (2,58), 3,955 (1,06), 4,135 (0,88), 4,163 (0,73), 4,178 (1,28),

4,205 (1,35), 4,238 (0,90), 4,968 (1,70), 4,982 (1,63), 5,019 (1,74), 5,048 (16,00), 7,920 (15,23), 7,943 (0,93), 8,642 (5,16), 8,678 (0,77).

Ví dụ 313

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,7RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 77 mg được hòa tan trong 2 ml etanol; thể tích nạp: 0,50 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (50:50); tốc độ dòng: 20 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 24,0 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 28,8 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,33 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

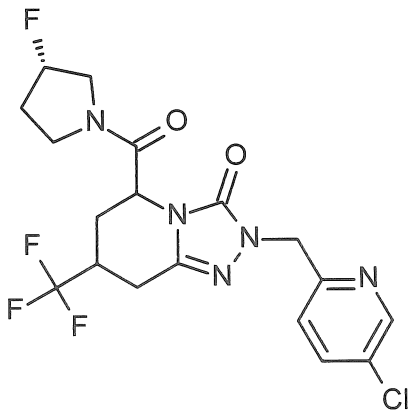
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,83), -0,008 (6,23), 0,008 (6,13), 0,146 (0,65), 2,156 (0,86), 2,197 (0,99), 2,228 (0,77), 2,244 (0,74), 2,268 (1,33), 2,287 (1,39), 2,327 (2,87), 2,366 (1,20), 2,396 (0,92), 2,425 (1,26), 2,444 (1,26), 2,522 (6,17), 2,565 (1,97), 2,582 (1,29), 2,669 (2,50), 2,674 (1,94), 2,687 (1,05), 2,710 (1,45), 2,716 (1,42), 2,725 (2,16), 2,734 (1,33), 2,756 (1,66), 2,764 (1,45), 2,902 (1,02), 2,979 (2,00), 3,018 (1,48), 3,551 (1,02), 3,570 (2,03), 3,584 (1,54), 3,602 (1,02), 3,714 (0,92), 3,754 (1,11),

3,785 (1,33), 3,820 (1,02), 3,901 (0,96), 3,918 (2,19), 3,936 (2,40), 3,954 (0,92), 4,135 (0,77), 4,163 (0,71), 4,179 (1,17), 4,205 (1,29), 4,237 (0,77), 4,968 (1,54), 4,982 (1,57), 5,047 (16,00), 7,917 (14,49), 7,920 (15,35), 8,642 (5,15).

Ví dụ 314

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (206 mg, 546 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (8,0 ml), và HBTU (269 mg, 710 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (290 µl, 1,6 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (82,3 mg, 656 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 221 mg (90% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

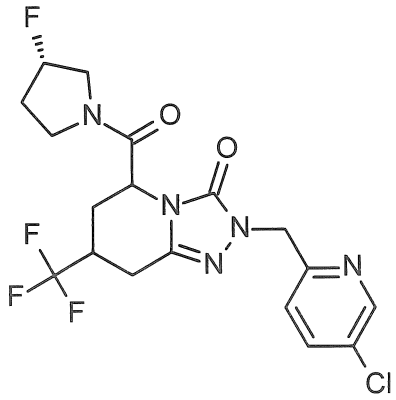
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,37), -0,009 (12,42), 0,007 (13,00), 0,146 (1,37), 1,055 (0,81), 2,072 (16,00), 2,175 (2,57), 2,240 (4,40), 2,291 (2,67), 2,327 (1,82), 2,689 (2,15), 2,709 (2,80), 2,719 (3,42), 2,730 (1,99), 2,748 (2,05), 2,976 (4,40), 3,009 (2,90), 3,353 (1,86), 3,371 (1,79), 3,400 (1,30), 3,442 (0,91), 3,512 (0,81), 3,572 (1,73), 3,618 (1,96), 3,638 (2,84), 3,673 (2,93), 3,691 (1,89), 3,802 (0,98), 3,854 (1,66), 3,897 (1,21), 3,995 (1,99), 4,021 (1,34), 4,890 (1,37), 4,932 (7,20), 4,940 (10,49), 4,947 (10,33), 4,951 (10,20), 4,974 (1,76), 4,991 (2,90), 5,025 (1,43), 5,038 (1,40), 5,081 (1,50),

5,267 (1,60), 5,358 (0,91), 5,401 (1,96), 5,488 (0,88), 7,221 (5,70), 7,242 (6,19), 7,286 (0,85), 7,919 (6,19), 7,925 (6,62), 7,940 (6,00), 7,946 (6,45), 8,574 (6,65), 8,580 (6,71).

Ví dụ 315

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 218 mg được hòa tan trong 5 ml etanol/n-heptan (3:2); thể tích nạp: 0,23 ml; cột: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (50:50); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 100 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 90 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,14 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

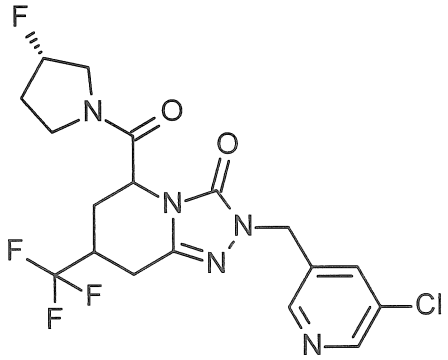
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,94), -0,008 (16,00), 0,008 (15,60), 0,146 (1,94), 1,234 (0,71), 2,002 (0,62), 2,140 (1,85), 2,175 (3,31), 2,211 (2,03), 2,245 (2,95), 2,295 (3,92), 2,327 (3,31), 2,366 (1,41), 2,670 (2,64), 2,709 (2,95), 2,718 (2,95), 2,732 (1,98), 2,748 (1,85), 2,764 (1,45), 2,977 (5,55), 3,011 (3,57), 3,022 (2,25), 3,343 (1,50), 3,355 (1,72), 3,372 (1,59), 3,382 (1,32), 3,399 (1,50), 3,434 (1,32), 3,442 (1,28), 3,495 (0,97), 3,532 (1,28), 3,622 (1,28), 3,647 (2,82), 3,673 (3,83), 3,699 (2,95), 3,718 (1,10), 3,732 (1,19), 3,772 (0,71), 3,812 (1,01), 3,833 (1,45), 3,854 (2,56), 3,876 (1,63),

3,899 (1,15), 3,930 (1,23), 3,964 (0,84), 3,986 (1,32), 4,020 (0,84), 4,891 (2,42), 4,932 (12,52), 4,948 (8,42), 4,952 (9,92), 4,975 (3,31), 4,988 (4,32), 5,268 (1,94), 5,399 (2,56), 5,524 (1,37), 7,222 (6,39), 7,242 (6,96), 7,919 (7,10), 7,926 (7,23), 7,940 (6,74), 7,947 (6,92), 8,574 (7,54), 8,580 (7,58).

Ví dụ 316

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (625 mg, 1,66 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (818 mg, 2,16 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (870 µl, 5,0 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (250 mg, 1,99 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 296 mg (38% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

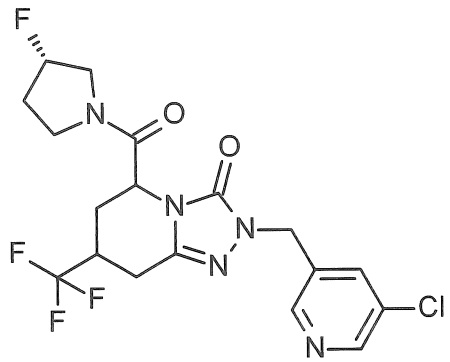
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,08), -0,008 (8,89), 0,008 (9,13), 0,146 (1,10), 2,004 (0,47), 2,073 (1,57), 2,171 (2,52), 2,190 (1,50), 2,212 (2,41), 2,235 (3,70), 2,284 (2,39), 2,323 (1,44), 2,327 (1,52), 2,366 (0,68), 2,670 (1,15), 2,691 (1,15), 2,700 (1,08), 2,710 (0,97), 2,729 (2,70), 2,740 (1,60), 2,761 (1,73), 2,769 (1,78), 2,914 (1,23), 2,984 (2,99), 3,023 (2,02), 3,357 (1,10), 3,378 (1,15), 3,406 (0,97), 3,443 (0,63), 3,495 (0,55), 3,505 (0,55), 3,530 (0,89), 3,568 (1,31), 3,590 (1,13), 3,614 (1,78), 3,640 (2,23),

3,674 (1,99), 3,700 (1,36), 3,718 (0,63), 3,733 (0,66), 3,761 (0,58), 3,793 (0,63), 3,829 (0,73), 3,849 (1,50), 3,872 (0,89), 3,896 (0,63), 3,923 (0,58), 3,969 (0,63), 3,994 (1,47), 4,015 (0,81), 4,055 (0,63), 4,087 (0,47), 4,909 (0,68), 4,924 (1,44), 4,956 (16,00), 4,986 (1,39), 5,031 (1,15), 5,043 (1,10), 5,084 (1,18), 5,269 (1,29), 5,358 (0,81), 5,402 (1,55), 5,488 (0,71), 5,524 (0,58), 7,761 (5,30), 7,766 (3,83), 8,428 (6,82), 8,454 (0,50), 8,568 (5,72), 8,574 (5,77).

Ví dụ 317

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 296 mg được hòa tan trong 9 ml etanol/n-heptan (7:2); thể tích nạp: 0,20 ml; cột: Daicel Chiralcel® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (30:70); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 110 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 101 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,16 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IE 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

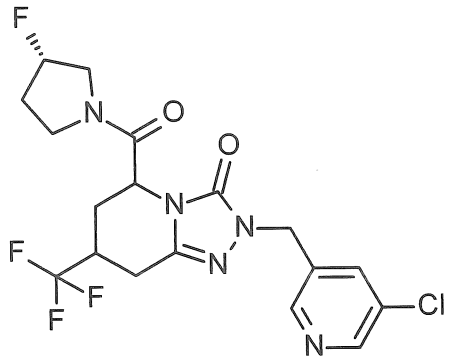
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,59), -0,008 (12,81), 0,008 (13,77), 0,146 (1,59), 1,236 (0,64), 2,005 (0,64), 2,137 (2,17), 2,170 (4,08), 2,205 (2,49), 2,235 (3,19), 2,250 (3,19), 2,284 (4,40), 2,327 (3,44), 2,366 (2,49), 2,669 (2,68), 2,689 (1,98),

2,710 (3,12), 2,717 (2,74), 2,729 (3,57), 2,740 (2,10), 2,757 (2,87), 2,770 (1,98), 2,934 (1,85), 2,985 (5,23), 3,023 (3,12), 3,033 (2,42), 3,355 (2,04), 3,373 (1,85), 3,399 (1,85), 3,442 (1,47), 3,504 (1,15), 3,540 (1,40), 3,622 (1,40), 3,647 (2,93), 3,675 (4,21), 3,700 (3,19), 3,718 (1,27), 3,736 (1,34), 3,777 (0,83), 3,809 (1,08), 3,829 (1,66), 3,849 (2,80), 3,871 (1,85), 3,895 (1,15), 3,924 (1,34), 3,954 (0,96), 3,981 (1,59), 4,014 (0,83), 4,908 (1,34), 4,923 (2,55), 4,949 (16,00), 4,972 (3,76), 4,986 (3,44), 5,268 (2,17), 5,400 (2,87), 5,524 (1,47), 7,756 (6,25), 7,761 (7,33), 8,426 (8,67), 8,568 (6,82), 8,574 (6,95).

Ví dụ 318

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 296 mg được hòa tan trong 9 ml etanol/n-heptan (7:2); thể tích nạp: 0,20 ml; cột: Daicel Chiralcel® IE 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (30:70); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 110 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 101 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,32 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IE 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

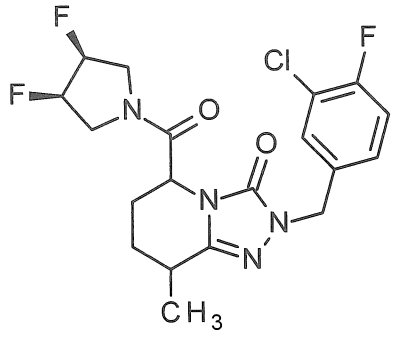
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,14), -0,008 (8,84), 0,008 (8,27), 0,146 (1,03), 2,019 (0,50), 2,159 (1,87), 2,191 (1,18), 2,211 (2,29), 2,233 (3,47), 2,274 (1,45),

2,327 (1,79), 2,366 (1,33), 2,669 (1,71), 2,692 (0,99), 2,699 (0,99), 2,710 (1,60), 2,722 (1,37), 2,731 (2,02), 2,739 (1,30), 2,761 (1,68), 2,768 (1,64), 2,891 (1,03), 2,977 (2,29), 3,016 (1,71), 3,360 (1,14), 3,378 (1,14), 3,406 (0,69), 3,490 (0,46), 3,526 (0,84), 3,567 (1,75), 3,589 (1,37), 3,614 (2,06), 3,633 (1,87), 3,658 (1,03), 3,791 (0,65), 3,858 (0,50), 3,889 (0,69), 3,968 (0,76), 3,994 (1,98), 4,017 (0,76), 4,057 (0,95), 4,087 (0,69), 4,956 (16,00), 5,029 (1,64), 5,044 (1,64), 5,084 (1,75), 5,274 (0,99), 5,358 (0,99), 5,408 (1,03), 5,488 (1,03), 7,761 (4,38), 7,766 (4,50), 8,428 (5,94), 8,568 (4,42), 8,574 (4,42).

Ví dụ 319

(5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, độ tinh khiết 79%, 233 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (115 mg, 302 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (40,1 mg, 279 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 44,0 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

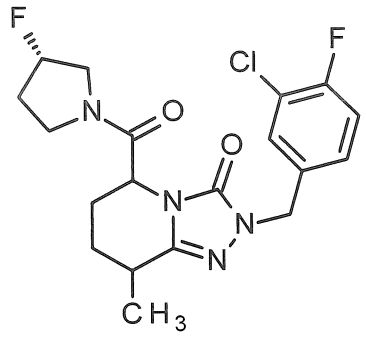
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,87 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,92), -0,008 (7,38), 0,008 (7,15), 0,146 (0,83), 1,173 (15,59), 1,190 (16,00), 1,310 (0,55), 1,341 (1,43), 1,370 (1,57), 1,809 (1,52), 2,014 (0,65), 2,053 (2,35), 2,077 (2,90), 2,327 (1,29), 2,366 (0,88), 2,670 (1,48), 2,710

(1,94), 2,729 (1,80), 2,742 (1,66), 3,453 (0,74), 3,487 (1,20), 3,510 (1,38), 3,534 (1,01), 3,542 (1,15), 3,554 (0,83), 3,565 (0,92), 3,611 (0,92), 3,625 (1,11), 3,644 (0,69), 3,666 (1,24), 3,681 (1,98), 3,695 (1,34), 3,713 (1,94), 3,728 (1,06), 3,745 (1,15), 3,758 (1,15), 3,778 (0,55), 3,792 (0,55), 3,862 (0,92), 3,909 (1,34), 3,922 (1,01), 3,937 (0,60), 3,958 (0,97), 3,973 (1,01), 3,988 (0,60), 4,002 (0,55), 4,125 (0,55), 4,141 (0,69), 4,153 (0,69), 4,168 (0,97), 4,179 (0,74), 4,194 (0,65), 4,208 (0,60), 4,802 (1,61), 4,826 (3,92), 4,842 (7,93), 4,865 (4,29), 4,875 (4,52), 4,906 (0,92), 4,915 (1,52), 5,265 (0,97), 5,276 (1,11), 5,288 (0,92), 5,298 (0,69), 5,314 (0,69), 5,329 (0,78), 5,352 (0,88), 5,366 (0,78), 5,389 (1,15), 5,409 (1,06), 5,429 (0,78), 5,482 (0,78), 7,228 (2,26), 7,234 (2,44), 7,242 (2,31), 7,374 (3,00), 7,395 (4,80), 7,419 (2,72), 7,429 (3,46), 7,447 (3,37).

Ví dụ 320

(5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



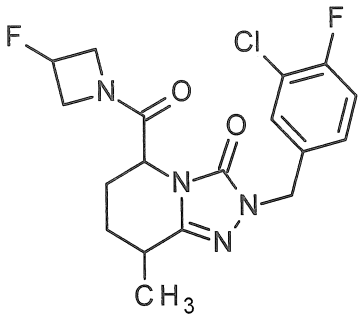
(5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, độ tinh khiết 79%, 233 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (115 mg, 302 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (35,0 mg, 279 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 55,0 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,57 phút; MS (ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,83), -0,008 (16,00), 0,008 (13,96), 0,146 (1,88), 1,175 (7,42), 1,180 (7,54), 1,192 (7,79), 1,197 (7,46), 1,380 (0,75), 1,813 (1,04), 2,105 (2,08), 2,270 (0,79), 2,327 (2,29), 2,366 (1,33), 2,670 (2,37), 2,710 (2,00), 3,516 (1,17), 3,597 (1,33), 3,643 (1,17), 3,667 (1,04), 3,731 (0,96), 3,840 (0,96), 3,930 (0,63), 4,776 (0,92), 4,799 (0,92), 4,839 (3,08), 4,848 (3,54), 4,871 (3,58), 5,266 (0,71), 5,391 (0,79), 7,245 (1,67), 7,373 (2,58), 7,395 (4,00), 7,418 (2,04), 7,431 (2,04), 7,448 (2,21).

Ví dụ 321

(5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



(5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, độ tinh khiết 79%, 233 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (115 mg, 302 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (31,1 mg, 279 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 48,0 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

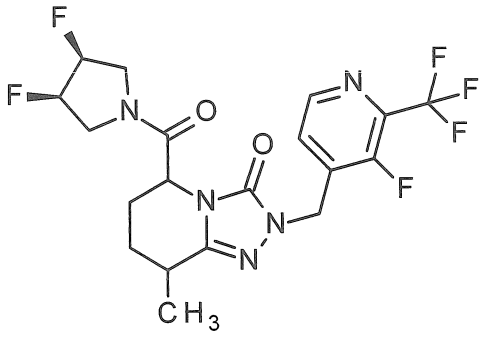
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,45), -0,008 (4,06), 0,008 (3,98), 0,146 (0,44), 1,168 (15,72), 1,185 (16,00), 1,244 (0,42), 1,258 (0,43), 1,329 (0,42), 1,358 (0,84), 1,384 (1,02), 1,401 (0,96), 1,431 (0,51), 1,802 (1,14), 1,812 (1,16), 2,037 (2,52), 2,047 (2,73), 2,328 (0,47), 2,523 (1,47), 2,670 (0,54), 2,675 (0,53), 2,695 (0,80), 2,710 (1,63),

2,725 (1,48), 2,738 (1,25), 2,755 (0,72), 3,925 (0,72), 3,987 (0,81), 4,013 (0,55), 4,175 (0,44), 4,216 (0,79), 4,230 (0,84), 4,245 (0,71), 4,266 (0,96), 4,299 (0,86), 4,332 (0,49), 4,357 (0,87), 4,381 (0,59), 4,417 (0,45), 4,444 (0,60), 4,508 (0,40), 4,523 (0,46), 4,562 (0,46), 4,579 (0,51), 4,596 (2,31), 4,605 (3,55), 4,616 (2,39), 4,636 (0,47), 4,667 (0,44), 4,687 (0,44), 4,803 (1,87), 4,843 (6,36), 4,868 (2,98), 4,876 (2,92), 4,916 (0,87), 5,348 (0,55), 5,411 (0,55), 5,490 (0,54), 5,553 (0,53), 7,237 (1,82), 7,371 (2,19), 7,394 (3,62), 7,416 (1,76), 7,433 (2,20), 7,451 (2,21).

Ví dụ 322

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



(5RS,8RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (80,0 mg, 214 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (105 mg, 278 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 640 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (36,8 mg, 256 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,0 mg (38% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

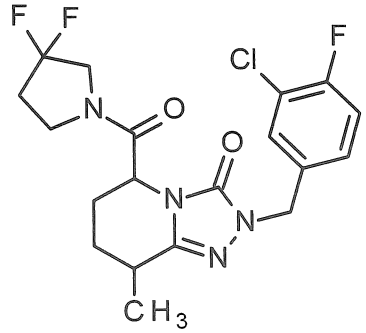
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,67), -0,008 (16,00), 0,008 (12,74), 0,146 (1,71), 1,178 (7,16), 1,194 (7,28), 1,345 (0,56), 1,377 (0,60), 1,839 (0,56), 2,107 (1,07), 2,327 (1,19), 2,332 (0,84), 2,366 (1,15), 2,518 (4,34), 2,523 (3,34), 2,665 (0,92), 2,670 (1,23), 2,674 (0,84), 2,710 (1,19), 2,755 (0,68), 2,766 (0,68), 3,496 (0,44), 3,507

(0,44), 3,518 (0,56), 3,526 (0,48), 3,674 (0,48), 3,687 (0,64), 3,720 (0,72), 3,750 (0,44), 3,763 (0,44), 3,913 (0,52), 4,853 (1,43), 4,867 (1,31), 5,048 (0,80), 5,091 (2,75), 5,116 (1,75), 5,124 (1,79), 5,166 (0,56), 7,509 (1,19), 7,518 (1,31), 7,530 (0,64), 8,561 (1,83), 8,573 (1,79).

Ví dụ 323

(5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



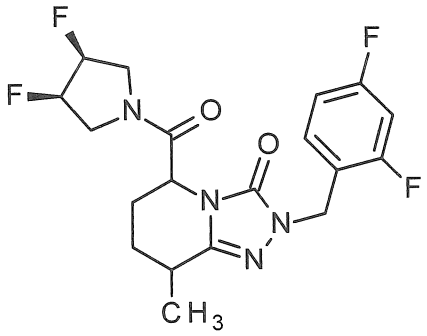
Axit (5RS,8RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, độ tinh khiết 79%, 233 µmol) đầu tiên được nạp vào THF, và HBTU (115 mg, 302 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (40,1 mg, 279 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 14,0 mg (14% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,90), -0,008 (16,00), 0,008 (14,19), 0,146 (1,90), 1,175 (13,05), 1,192 (13,33), 1,370 (1,14), 1,794 (1,62), 2,072 (2,38), 2,327 (2,48), 2,366 (2,29), 2,669 (2,67), 2,710 (2,29), 2,720 (1,52), 2,735 (2,00), 2,751 (1,62), 3,527 (1,52), 3,549 (2,19), 3,665 (1,14), 3,699 (1,43), 3,734 (1,24), 3,769 (2,38), 3,797 (2,00), 3,900 (1,52), 3,969 (0,86), 4,178 (0,86), 4,201 (0,95), 4,802 (3,05), 4,844 (5,71), 4,871 (7,33), 4,912 (1,62), 7,234 (2,19), 7,246 (1,90), 7,373 (3,90), 7,396 (5,33), 7,418 (3,24), 7,427 (3,24), 7,450 (2,95).

Ví dụ 324

(5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (80,0 mg, 247 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (122 mg, 322 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (42,6 mg, 297 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,0 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

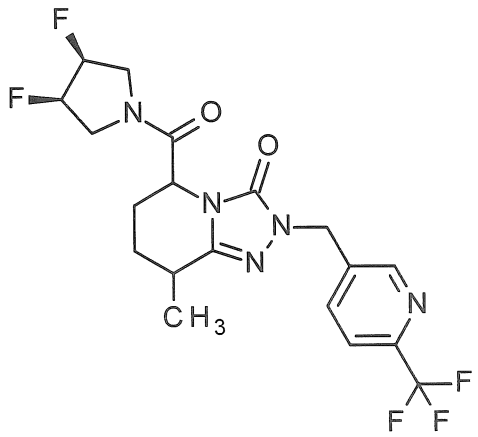
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,68), -0,008 (6,34), 0,008 (6,42), 0,146 (0,75), 1,165 (15,62), 1,182 (16,00), 1,337 (1,36), 1,370 (1,51), 1,398 (0,68), 1,810 (1,36), 2,041 (2,19), 2,072 (2,72), 2,328 (1,28), 2,366 (0,98), 2,523 (4,60), 2,670 (1,74), 2,700 (1,36), 2,710 (2,42), 2,726 (1,58), 2,742 (1,13), 3,381 (0,83), 3,398 (0,53), 3,448 (0,68), 3,482 (1,13), 3,508 (1,13), 3,519 (1,13), 3,529 (1,06), 3,538 (1,13), 3,562 (0,83), 3,607 (0,83), 3,622 (0,98), 3,640 (0,68), 3,663 (1,13), 3,677 (1,74), 3,695 (1,36), 3,710 (1,66), 3,725 (0,98), 3,742 (1,06), 3,755 (1,13), 3,775 (0,53), 3,856 (0,83), 3,905 (1,28), 3,919 (0,98), 3,934 (0,53), 3,955 (0,91), 3,970 (0,91), 3,985 (0,60), 3,998 (0,53), 4,119 (0,60), 4,135 (0,68), 4,148 (0,60), 4,162 (0,98), 4,174 (0,68), 4,188 (0,68), 4,203 (0,60), 4,788 (2,34), 4,805 (3,25), 4,827 (5,96), 4,884 (3,02), 4,894 (3,40), 4,924 (1,36), 4,934 (1,66), 5,275 (1,06), 5,349 (0,83), 5,385 (1,06), 5,407 (0,91), 5,428 (0,68), 5,440 (0,68), 5,479

(0,75), 7,059 (1,28), 7,081 (2,79), 7,102 (1,58), 7,222 (1,28), 7,251 (3,47), 7,262 (1,89), 7,272 (3,25), 7,289 (1,96), 7,310 (0,91).

Ví dụ 325

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,8RS)-8-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (80,0 mg, 225 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (111 mg, 292 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 670 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (38,7 mg, 269 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 70,0 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

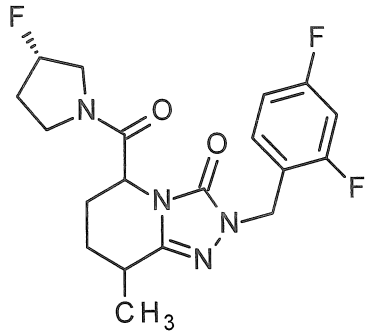
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,54), -0,008 (4,71), 0,008 (5,18), 0,146 (0,58), 1,173 (15,46), 1,190 (16,00), 1,225 (1,08), 1,244 (5,33), 1,259 (6,38), 1,274 (3,52), 1,305 (0,54), 1,337 (1,35), 1,347 (1,04), 1,369 (1,47), 1,399 (0,66), 1,799 (1,00), 1,819 (1,35), 2,072 (2,36), 2,096 (2,67), 2,328 (0,77), 2,366 (0,58), 2,523 (2,67), 2,670 (0,85), 2,690 (0,77), 2,709 (1,12), 2,721 (1,20), 2,737 (1,62), 2,748 (1,55), 2,776 (0,62), 3,129 (0,46), 3,139 (0,50), 3,158 (0,46), 3,457 (0,66), 3,491 (1,04), 3,515 (1,08), 3,527 (1,00), 3,538 (0,93), 3,547 (1,08), 3,560 (0,73), 3,570 (0,77), 3,579 (0,62), 3,616 (1,28), 3,630

(1,31), 3,648 (0,77), 3,663 (0,81), 3,671 (1,16), 3,684 (1,74), 3,696 (1,12), 3,718 (1,74), 3,731 (0,97), 3,750 (1,04), 3,761 (1,04), 3,783 (0,54), 3,795 (0,50), 3,867 (0,85), 3,913 (1,24), 3,926 (0,97), 3,941 (0,50), 3,964 (0,89), 3,977 (0,89), 3,992 (0,54), 4,006 (0,46), 4,128 (0,50), 4,142 (0,58), 4,156 (0,62), 4,167 (0,85), 4,183 (0,66), 4,195 (0,62), 4,210 (0,58), 4,835 (3,32), 4,842 (2,74), 4,849 (3,09), 5,006 (0,54), 5,047 (12,83), 5,093 (0,46), 5,266 (0,93), 5,276 (0,97), 5,288 (0,93), 5,314 (0,70), 5,329 (0,73), 5,353 (0,77), 5,390 (0,97), 5,409 (0,93), 5,420 (0,93), 5,432 (0,62), 5,456 (0,73), 5,464 (0,77), 5,476 (0,73), 7,904 (9,12), 7,908 (11,32), 7,926 (1,00), 8,628 (5,80).

Ví dụ 326

(5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (80,0 mg, 247 µmol) đầu tiên được nạp vào THF, và HBTU (122 mg, 322 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (37,3 mg, 297 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 50,0 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

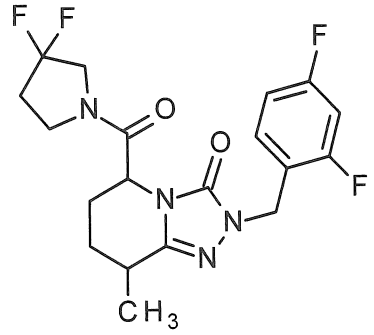
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,66), -0,008 (6,12), 0,008 (5,45), 0,146 (0,66), 1,168 (15,16), 1,173 (15,96), 1,184 (16,00), 1,190 (15,82), 1,228 (0,49), 1,245 (1,99), 1,261 (2,84), 1,277 (1,42), 1,349 (1,02), 1,380 (1,46), 1,412 (1,51), 1,443 (1,02),

1,787 (1,86), 1,796 (1,95), 1,805 (1,91), 1,934 (0,58), 1,975 (1,06), 2,052 (3,28), 2,092 (3,63), 2,102 (3,59), 2,130 (1,82), 2,221 (1,11), 2,256 (1,42), 2,328 (0,84), 2,366 (0,49), 2,669 (1,24), 2,690 (1,46), 2,700 (2,04), 2,714 (2,53), 2,730 (2,53), 2,743 (1,29), 2,890 (0,80), 3,267 (0,49), 3,356 (1,73), 3,374 (1,20), 3,384 (1,33), 3,402 (0,71), 3,447 (0,58), 3,455 (0,62), 3,481 (0,71), 3,490 (0,80), 3,515 (1,99), 3,542 (1,60), 3,560 (1,37), 3,592 (2,61), 3,619 (1,73), 3,640 (2,13), 3,664 (1,95), 3,687 (0,93), 3,704 (0,93), 3,726 (1,99), 3,752 (1,29), 3,762 (1,55), 3,836 (1,82), 3,904 (0,66), 3,926 (1,24), 3,949 (0,66), 3,969 (0,62), 3,995 (0,66), 4,026 (0,53), 4,697 (1,11), 4,711 (1,20), 4,745 (1,15), 4,754 (1,86), 4,766 (1,20), 4,784 (2,17), 4,792 (2,30), 4,824 (5,67), 4,832 (6,12), 4,872 (1,51), 4,890 (5,81), 4,930 (2,66), 5,258 (1,42), 5,346 (0,84), 5,391 (1,60), 5,477 (0,80), 5,509 (0,66), 5,943 (0,44), 7,054 (1,91), 7,060 (2,04), 7,075 (4,25), 7,081 (4,61), 7,097 (2,39), 7,103 (2,48), 7,220 (2,39), 7,227 (2,39), 7,245 (5,32), 7,252 (5,27), 7,269 (5,36), 7,274 (4,70), 7,284 (2,70), 7,290 (3,50), 7,305 (1,11), 7,312 (1,20).

Ví dụ 327

(5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



(5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (80,0 mg, 247 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (122 mg, 322 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (42,6 mg, 297 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân

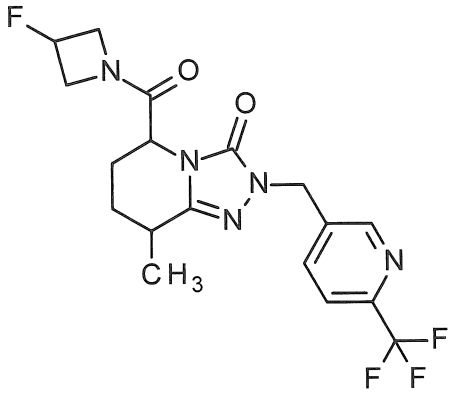
đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 30,0 mg (29% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,57 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,37), -0,008 (11,75), 0,008 (10,16), 0,146 (1,30), 1,166 (15,78), 1,183 (16,00), 1,370 (1,30), 1,787 (1,73), 1,820 (1,51), 2,055 (2,67), 2,082 (2,45), 2,092 (2,31), 2,327 (1,66), 2,366 (1,59), 2,377 (1,08), 2,405 (1,37), 2,425 (1,37), 2,447 (1,23), 2,569 (1,87), 2,586 (1,23), 2,670 (1,87), 2,690 (1,44), 2,708 (2,59), 2,720 (2,38), 2,735 (1,80), 2,750 (1,15), 3,525 (1,87), 3,543 (2,59), 3,558 (1,30), 3,626 (0,43), 3,660 (1,51), 3,693 (1,66), 3,731 (1,23), 3,766 (2,67), 3,793 (2,38), 3,812 (0,86), 3,876 (0,79), 3,894 (1,51), 3,921 (1,15), 3,940 (0,94), 3,970 (1,01), 4,013 (1,01), 4,043 (0,65), 4,138 (0,58), 4,168 (0,94), 4,193 (0,94), 4,788 (4,18), 4,828 (6,13), 4,847 (2,45), 4,890 (6,05), 4,930 (2,81), 7,059 (1,59), 7,081 (3,32), 7,102 (1,87), 7,221 (2,09), 7,227 (1,87), 7,247 (4,68), 7,269 (4,97), 7,276 (2,52), 7,285 (3,39), 7,306 (1,37).

Ví dụ 328

(5RS,8RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-8-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,8RS)-8-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (50,0 mg, 140 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (500 µl), và HBTU (69,2 mg, 182 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (73 µl, 420 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (18,8 mg, 168 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

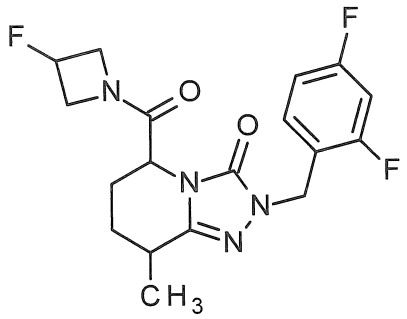
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 35,0 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,37), 0,008 (3,14), 0,146 (0,42), 1,168 (15,69), 1,185 (16,00), 1,325 (0,46), 1,365 (0,98), 1,385 (1,02), 1,396 (1,08), 1,425 (0,50), 1,813 (1,06), 1,822 (1,08), 2,057 (2,54), 2,328 (0,66), 2,332 (0,52), 2,366 (0,56), 2,523 (2,02), 2,670 (0,75), 2,700 (0,79), 2,711 (1,35), 2,730 (1,41), 2,744 (1,21), 2,759 (0,69), 3,908 (0,44), 3,930 (0,77), 3,958 (0,75), 3,991 (0,83), 4,017 (0,52), 4,177 (0,44), 4,220 (0,71), 4,234 (0,71), 4,275 (0,79), 4,303 (0,77), 4,341 (0,48), 4,363 (0,79), 4,386 (0,56), 4,423 (0,44), 4,448 (0,58), 4,530 (0,44), 4,569 (0,44), 4,584 (0,48), 4,619 (3,03), 4,673 (0,44), 5,004 (0,56), 5,046 (7,13), 5,096 (0,39), 5,349 (0,52), 5,411 (0,52), 5,493 (0,52), 5,554 (0,52), 7,906 (11,32), 8,635 (4,70).

Ví dụ 329

(5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



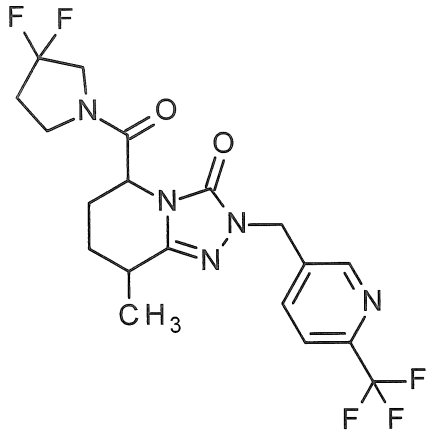
Axit (5RS,8RS)-2-(2,4-Diflobenzyl)-8-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (80,0 mg, 247 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (122 mg, 322 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (33,1 mg, 297 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 55,0 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,04), -0,008 (13,04), 0,008 (7,58), 0,146 (1,08), 1,160 (16,00), 1,177 (16,00), 1,334 (0,54), 1,393 (1,18), 1,434 (0,61), 1,805 (1,28), 2,037 (2,96), 2,327 (1,01), 2,366 (0,74), 2,670 (1,55), 2,696 (1,48), 2,710 (2,36), 3,920 (0,91), 3,951 (0,84), 3,984 (0,94), 4,008 (0,61), 4,227 (0,88), 4,263 (1,01), 4,295 (0,94), 4,351 (0,94), 4,410 (0,51), 4,439 (0,64), 4,518 (0,54), 4,583 (3,60), 4,790 (2,49), 4,830 (5,36), 4,886 (2,59), 4,934 (1,21), 5,346 (0,64), 5,408 (0,57), 5,489 (0,57), 5,552 (0,57), 7,057 (1,21), 7,077 (2,39), 7,095 (1,35), 7,226 (1,25), 7,251 (3,20), 7,272 (3,40), 7,290 (2,36), 7,311 (0,94).

Ví dụ 330

(5RS,8RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



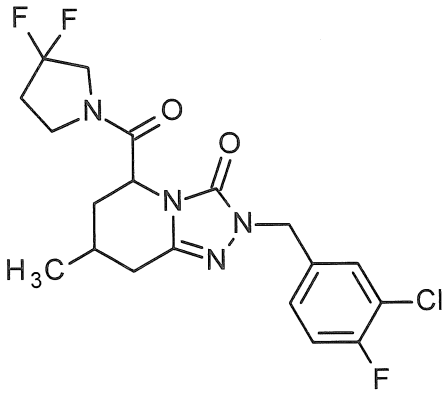
Axit (5RS,8RS)-8-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 281 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (138 mg, 365 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 840 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (48,4 mg, 337 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 60,0 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,55), 0,008 (3,57), 0,146 (0,46), 1,175 (15,46), 1,191 (16,00), 1,317 (0,44), 1,335 (0,95), 1,349 (1,15), 1,364 (1,25), 1,379 (1,25), 1,395 (0,88), 1,407 (0,64), 1,805 (1,66), 1,817 (1,52), 1,827 (1,39), 1,839 (1,39), 2,073 (3,67), 2,105 (2,42), 2,115 (2,28), 2,328 (0,61), 2,366 (0,76), 2,381 (0,95), 2,390 (0,76), 2,408 (1,25), 2,427 (1,22), 2,451 (0,78), 2,518 (4,01), 2,572 (1,81), 2,589 (1,27), 2,607 (0,66), 2,670 (0,71), 2,696 (0,42), 2,711 (1,52), 2,728 (1,91), 2,743 (2,30), 2,758 (1,81), 2,773 (1,17), 3,533 (1,79), 3,552 (2,69), 3,566 (1,42), 3,573 (1,37), 3,633 (0,46), 3,667 (1,49), 3,701 (1,74), 3,736 (1,03), 3,742 (0,95), 3,756 (0,66), 3,775 (2,98), 3,801 (1,96), 3,807 (1,76), 3,818 (0,91), 3,841 (0,44), 3,882 (0,78), 3,901 (1,64), 3,920 (0,95), 3,927 (1,22), 3,947 (0,93), 3,977 (0,98), 3,992 (0,56), 4,005 (0,71), 4,021 (0,91), 4,048 (0,59), 4,151 (0,61), 4,183 (0,93), 4,206 (0,93), 4,238 (0,46), 4,805 (1,37), 4,812 (1,96), 4,824 (1,49), 4,868 (1,39), 4,875 (2,15), 4,887 (1,47), 5,006 (0,59), 5,050 (12,84), 5,093 (0,66), 7,881 (0,71), 7,906 (15,24), 7,927 (1,35), 8,629 (5,70).

Ví dụ 331

(5RS,7RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (70,0 mg, 206 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (102 mg, 268 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 620 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (35,5 mg, 247 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại

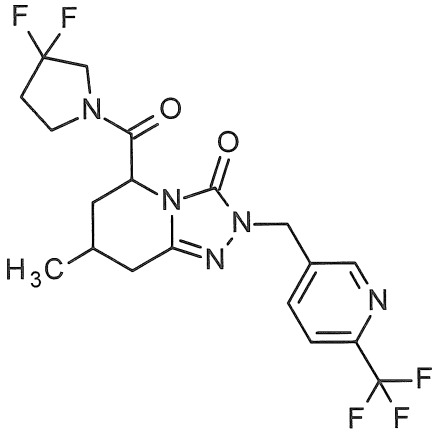
được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 47,8 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,30), -0,008 (11,60), 0,008 (9,50), 0,146 (1,20), 1,025 (12,50), 1,041 (12,80), 1,343 (1,20), 1,371 (1,30), 1,873 (1,00), 2,073 (0,90), 2,158 (2,40), 2,188 (2,00), 2,198 (2,80), 2,228 (3,60), 2,327 (2,40), 2,366 (1,70), 2,413 (1,60), 2,651 (2,00), 2,669 (2,40), 2,710 (1,40), 3,555 (2,00), 3,570 (2,20), 3,679 (1,40), 3,712 (1,40), 3,739 (0,90), 3,771 (1,60), 3,803 (1,30), 3,836 (1,70), 3,915 (1,50), 3,941 (1,00), 4,043 (1,00), 4,081 (0,90), 4,110 (1,20), 4,141 (1,20), 4,170 (0,90), 4,591 (1,20), 4,607 (1,40), 4,619 (1,40), 4,633 (1,20), 4,705 (1,20), 4,719 (1,30), 4,730 (1,20), 4,746 (1,10), 4,802 (16,00), 7,240 (1,70), 7,256 (2,50), 7,262 (2,40), 7,268 (2,20), 7,376 (4,10), 7,399 (5,60), 7,421 (3,10), 7,443 (3,20), 7,448 (3,30), 7,461 (3,20), 7,466 (3,10).

Ví dụ 332

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-7-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 281 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (138 mg, 365 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 840 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (48,4 mg, 337 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông

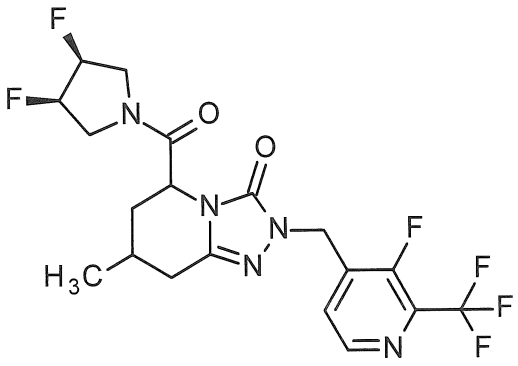
qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 106 mg (85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,79 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,75), -0,008 (7,11), 0,008 (6,34), 0,146 (0,75), 1,027 (12,01), 1,043 (12,42), 1,318 (0,55), 1,332 (0,57), 1,349 (1,14), 1,361 (1,21), 1,379 (1,21), 1,391 (1,23), 1,410 (0,93), 1,422 (0,62), 1,900 (0,89), 2,073 (0,50), 2,160 (2,26), 2,190 (1,94), 2,201 (2,60), 2,231 (2,85), 2,270 (1,30), 2,328 (1,00), 2,366 (1,09), 2,382 (0,96), 2,400 (0,98), 2,414 (1,39), 2,433 (1,09), 2,453 (0,78), 2,523 (4,67), 2,577 (1,18), 2,595 (0,61), 2,651 (1,98), 2,670 (1,32), 2,686 (1,76), 2,710 (0,93), 3,539 (1,19), 3,557 (2,05), 3,571 (2,33), 3,590 (1,05), 3,648 (0,43), 3,681 (1,25), 3,714 (1,50), 3,740 (0,84), 3,773 (1,53), 3,805 (1,34), 3,818 (1,03), 3,825 (0,96), 3,843 (1,59), 3,861 (0,71), 3,893 (0,73), 3,912 (1,50), 3,938 (1,02), 3,957 (0,43), 4,051 (1,00), 4,089 (0,98), 4,108 (0,73), 4,138 (1,10), 4,170 (0,93), 4,594 (1,10), 4,609 (1,35), 4,621 (1,25), 4,636 (1,10), 4,705 (1,14), 4,720 (1,35), 4,732 (1,23), 4,747 (1,16), 4,988 (16,00), 7,900 (1,03), 7,920 (14,02), 7,946 (0,73), 8,665 (5,02).

Ví dụ 333

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (81,4 mg, độ tinh khiết 90%, 196 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (96,5 mg, 254 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 590 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-

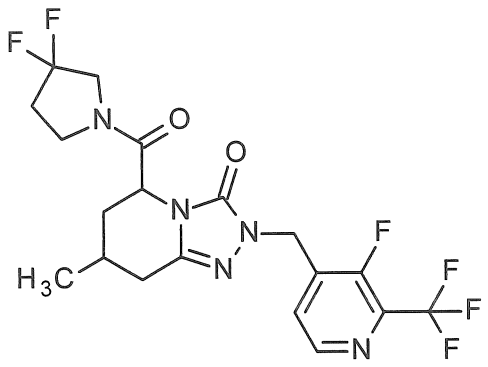
diflopyrolidin hydroclorua (33,7 mg, 235 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 41,5 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,49 phút; MS (ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,08), -0,008 (9,90), 0,008 (8,58), 0,146 (1,08), 1,029 (12,29), 1,033 (12,77), 1,045 (13,13), 1,050 (12,49), 1,301 (0,76), 1,332 (1,72), 1,364 (2,63), 1,393 (1,84), 1,427 (0,84), 1,892 (1,76), 2,073 (2,95), 2,171 (3,51), 2,201 (2,95), 2,212 (4,07), 2,242 (4,15), 2,259 (1,96), 2,276 (1,72), 2,291 (1,76), 2,327 (1,20), 2,366 (0,88), 2,523 (3,99), 2,661 (3,15), 2,665 (3,27), 2,690 (3,87), 2,697 (2,51), 3,463 (0,84), 3,472 (0,60), 3,497 (1,32), 3,508 (1,28), 3,517 (1,16), 3,533 (0,84), 3,545 (1,48), 3,552 (1,60), 3,597 (1,08), 3,617 (0,96), 3,631 (1,24), 3,652 (0,64), 3,665 (0,88), 3,675 (0,96), 3,690 (1,36), 3,707 (1,52), 3,728 (1,28), 3,741 (1,40), 3,756 (1,52), 3,770 (1,72), 3,792 (1,28), 3,803 (1,60), 3,823 (1,08), 3,872 (0,68), 3,987 (0,84), 4,002 (0,84), 4,015 (0,88), 4,032 (1,20), 4,048 (0,84), 4,061 (0,84), 4,076 (0,60), 4,108 (0,76), 4,123 (0,84), 4,136 (0,80), 4,151 (1,56), 4,167 (0,96), 4,180 (0,84), 4,195 (0,72), 4,662 (2,11), 4,672 (2,39), 4,677 (2,47), 4,684 (2,43), 4,689 (2,31), 4,699 (2,11), 5,040 (16,00), 5,106 (0,44), 5,250 (1,16), 5,260 (1,24), 5,269 (1,20), 5,284 (1,12), 5,306 (0,84), 5,321 (1,04), 5,341 (1,08), 5,356 (0,84), 5,373 (1,20), 5,406 (1,16), 5,436 (0,88), 5,449 (1,04), 5,459 (1,04), 5,471 (0,96), 5,485 (0,76), 5,494 (0,56), 7,589 (3,31), 7,602 (6,26), 7,615 (3,55), 8,568 (5,87), 8,579 (5,67).

Ví dụ 334

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



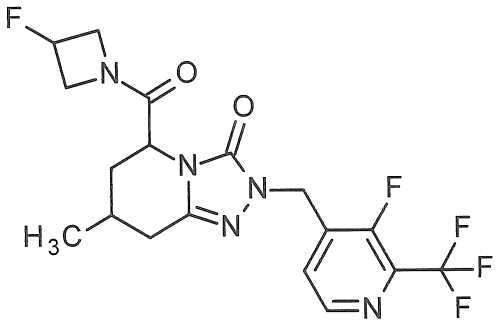
Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (81,4 mg, độ tinh khiết 90%, 196 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (96,5 mg, 254 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 590 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (33,7 mg, 235 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 36,3 mg (40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,84), -0,008 (7,15), 0,008 (6,47), 0,146 (0,84), 1,033 (11,98), 1,049 (12,26), 1,327 (0,53), 1,342 (0,59), 1,357 (1,11), 1,372 (1,21), 1,387 (1,21), 1,403 (1,21), 1,418 (0,65), 1,432 (0,65), 1,891 (1,21), 2,174 (2,35), 2,204 (2,01), 2,215 (2,75), 2,245 (3,03), 2,283 (1,27), 2,327 (0,99), 2,366 (0,90), 2,381 (0,99), 2,401 (0,99), 2,414 (1,36), 2,432 (1,21), 2,454 (0,87), 2,524 (3,78), 2,559 (1,70), 2,576 (1,05), 2,596 (0,59), 2,665 (2,48), 2,709 (1,83), 3,541 (1,15), 3,550 (1,33), 3,558 (1,98), 3,570 (2,10), 3,589 (1,02), 3,683 (1,21), 3,717 (1,42), 3,738 (0,77), 3,751 (0,68), 3,770 (1,58), 3,803 (1,58), 3,823 (0,93), 3,831 (0,96), 3,848 (1,55), 3,866 (0,68), 3,888 (0,74), 3,908 (1,58), 3,933 (0,96), 3,952 (0,43), 4,056 (0,99), 4,094 (1,02), 4,131 (1,21), 4,165 (0,93), 4,603 (1,15), 4,618 (1,36), 4,630 (1,27), 4,645 (1,11), 4,713 (1,21), 4,728 (1,36), 4,740 (1,30), 4,755 (1,15), 5,042 (16,00), 7,591 (2,54), 7,603 (4,80), 7,616 (2,72), 8,568 (5,29), 8,580 (5,20).

Ví dụ 335

(5RS,7RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1, triệt quang)



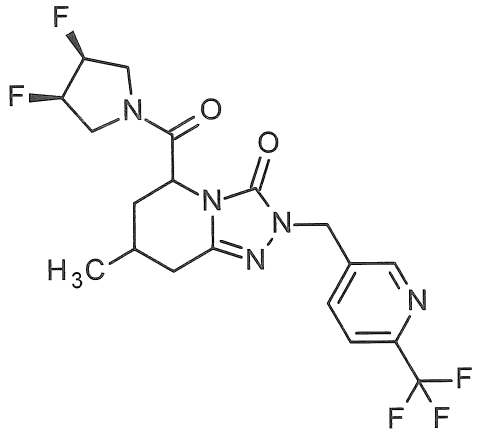
Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (81,4 mg, độ tinh khiết 90%, 196 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (96,5 mg, 254 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 590 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (26,2 mg, 235 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,9 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (13,81), 0,146 (1,79), 1,025 (13,71), 1,041 (14,11), 1,388 (1,39), 1,417 (1,59), 1,435 (1,49), 1,467 (0,70), 1,894 (2,09), 2,170 (3,88), 2,200 (2,88), 2,210 (3,78), 2,240 (2,39), 2,327 (2,09), 2,366 (2,19), 2,523 (6,86), 2,648 (2,78), 2,670 (2,39), 2,679 (2,88), 2,710 (2,19), 2,857 (1,29), 3,103 (1,09), 3,880 (0,70), 3,966 (1,09), 4,025 (0,80), 4,153 (0,70), 4,221 (1,09), 4,248 (1,39), 4,273 (1,29), 4,305 (1,29), 4,337 (0,89), 4,396 (3,98), 4,411 (4,37), 4,424 (3,88), 4,439 (3,78), 4,465 (0,80), 4,510 (0,70), 4,561 (0,70), 4,651 (0,70), 5,042 (10,93), 5,107 (0,50), 5,380 (1,19), 5,523 (1,09), 7,603 (3,48), 7,616 (6,56), 7,628 (3,78), 8,567 (6,06), 8,579 (5,96).

Ví dụ 336

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-7-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (78,8 mg, 221 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (109 mg, 288 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 880 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (38,1 mg, 265 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 78,9 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

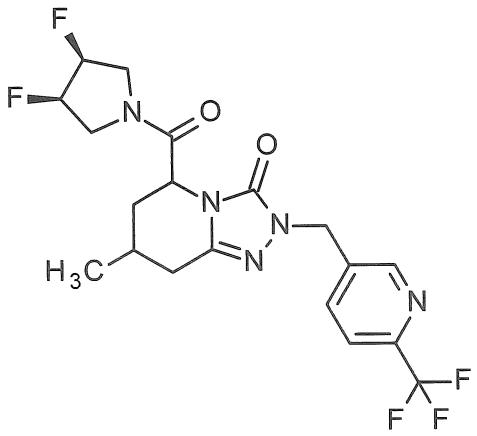
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,58), 0,146 (0,52), 1,023 (10,88), 1,027 (11,14), 1,039 (11,23), 1,290 (0,61), 1,322 (1,50), 1,354 (2,20), 1,385 (1,56), 1,417 (0,75), 1,874 (3,65), 2,157 (2,89), 2,187 (2,52), 2,197 (3,39), 2,228 (3,41), 2,246 (1,76), 2,260 (1,56), 2,278 (1,62), 2,327 (0,78), 2,366 (0,46), 2,642 (2,43), 2,683 (2,20), 2,710 (0,61), 3,461 (0,93), 3,495 (1,24), 3,504 (1,33), 3,513 (1,33), 3,548 (1,68), 3,598 (1,04), 3,617 (0,90), 3,631 (1,13), 3,651 (0,72), 3,664 (0,90), 3,674 (0,98), 3,687 (1,13), 3,697 (1,16), 3,709 (1,42), 3,721 (1,10), 3,731 (1,24), 3,744 (1,22), 3,772 (1,71), 3,807 (1,36), 3,842 (0,81), 3,884 (0,69), 3,982 (0,75), 3,997 (0,84), 4,010 (0,72), 4,027 (1,07), 4,043 (0,72), 4,056 (0,64), 4,070 (0,55), 4,115 (0,67), 4,130 (0,81), 4,143 (0,69), 4,158 (1,36), 4,174 (0,81), 4,187 (0,78), 4,202 (0,78), 4,648 (1,68), 4,654 (1,82), 4,663 (2,05), 4,671

(2,34), 4,682 (1,91), 4,690 (1,74), 4,696 (1,56), 4,986 (16,00), 5,054 (3,27), 5,249 (1,27), 5,260 (1,27), 5,270 (1,30), 5,282 (1,13), 5,322 (1,10), 5,340 (1,04), 5,384 (1,36), 5,407 (1,30), 5,460 (1,16), 5,486 (0,81), 6,088 (0,95), 7,917 (12,88), 8,663 (6,37).

Ví dụ 337

(5S,7S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 66,7 mg được hòa tan trong 7 ml etanol; thể tích nạp: 0,15 ml; cột: Daicel Chiralcel® OD-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (60:40); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 21,7 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 26,4 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,78 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

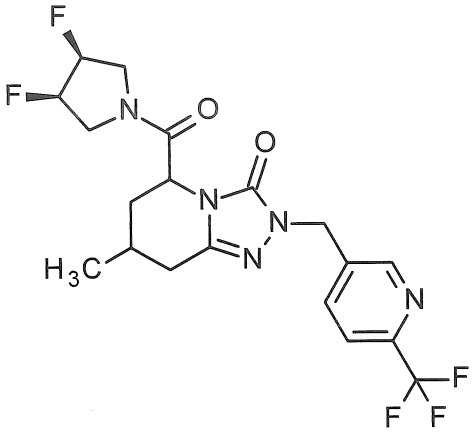
LC-MS (Phương pháp 15): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,09), -0,008 (10,72), 0,008 (11,52), 0,146 (1,20), 1,023 (10,64), 1,028 (11,23), 1,039 (11,52), 1,044 (11,08), 1,236 (1,17), 1,290 (0,77), 1,322 (1,49), 1,354 (2,22), 1,386 (1,57), 1,418 (0,73), 1,875 (3,75), 2,157 (2,95), 2,187 (2,51), 2,198 (3,43), 2,228 (3,43), 2,245 (1,71), 2,263 (1,57), 2,279 (1,57), 2,328 (1,35), 2,643 (2,48), 2,670 (1,86), 2,679 (2,41), 2,710 (0,62), 3,461 (0,95), 3,495

(1,28), 3,504 (1,28), 3,514 (1,31), 3,548 (1,71), 3,598 (1,17), 3,616 (0,95), 3,630 (1,13), 3,650 (0,80), 3,664 (0,95), 3,674 (0,95), 3,688 (1,13), 3,697 (1,13), 3,709 (1,38), 3,721 (1,13), 3,731 (1,24), 3,744 (1,28), 3,772 (1,64), 3,807 (1,38), 3,841 (0,77), 3,934 (0,40), 3,982 (0,80), 3,997 (0,84), 4,010 (0,73), 4,027 (1,13), 4,043 (0,77), 4,056 (0,69), 4,070 (0,51), 4,115 (0,69), 4,130 (0,80), 4,143 (0,69), 4,159 (1,35), 4,173 (0,84), 4,186 (0,80), 4,202 (0,84), 4,648 (1,64), 4,655 (1,75), 4,663 (2,00), 4,670 (2,26), 4,682 (1,97), 4,690 (1,79), 4,697 (1,57), 4,986 (16,00), 5,055 (3,46), 5,249 (1,24), 5,260 (1,28), 5,271 (1,24), 5,322 (1,02), 5,340 (0,98), 5,406 (1,28), 5,461 (1,02), 6,086 (0,98), 7,916 (12,46), 7,919 (12,28), 8,664 (5,94).

Ví dụ 338

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 66,7 mg được hòa tan trong 7 ml etanol; thể tích nạp: 0,15 ml; cột: Daicel Chiralcel® OD-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (60:40); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 21,7 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 26,4 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

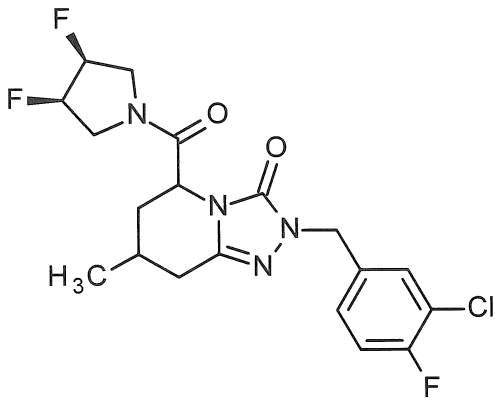
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,98 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nml.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,26), -0,008 (10,77), 0,008 (10,65), 0,146 (1,26), 1,023 (10,81), 1,028 (11,26), 1,039 (11,65), 1,044 (11,19), 1,235 (1,03), 1,290 (0,76), 1,320 (1,49), 1,355 (2,14), 1,388 (1,53), 1,418 (0,73), 1,883 (1,49), 2,157 (3,17), 2,187 (2,60), 2,198 (3,63), 2,228 (3,55), 2,246 (1,76), 2,279 (1,57), 2,327 (1,45), 2,366 (0,42), 2,648 (2,41), 2,670 (1,79), 2,679 (2,33), 2,709 (0,50), 3,460 (0,80), 3,495 (0,99), 3,505 (1,11), 3,514 (1,15), 3,548 (1,53), 3,597 (0,92), 3,617 (0,84), 3,630 (0,99), 3,652 (0,57), 3,674 (0,84), 3,687 (1,03), 3,697 (0,92), 3,709 (1,22), 3,721 (1,03), 3,732 (0,99), 3,744 (0,99), 3,772 (1,41), 3,808 (1,26), 3,983 (0,76), 3,997 (0,80), 4,010 (0,76), 4,028 (1,07), 4,043 (0,76), 4,056 (0,69), 4,072 (0,53), 4,115 (0,65), 4,130 (0,76), 4,144 (0,69), 4,158 (1,26), 4,174 (0,73), 4,187 (0,69), 4,201 (0,65), 4,648 (1,57), 4,655 (1,76), 4,663 (2,06), 4,674 (2,33), 4,681 (2,02), 4,690 (1,76), 4,697 (1,60), 4,986 (16,00), 5,249 (1,07), 5,259 (1,07), 5,270 (1,11), 5,307 (0,76), 5,322 (0,84), 5,372 (1,03), 5,384 (1,11), 5,407 (1,07), 5,459 (0,99), 7,901 (0,95), 7,919 (12,18), 8,663 (6,07).

Ví dụ 339

(5RS,7RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (70,0 mg, 206 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (85,9 mg, 227 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 620 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (35,5 mg, 247 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và

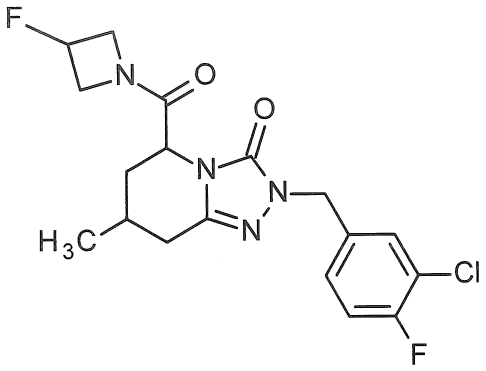
phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 54,2 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; MS (ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,33), 0,008 (11,11), 0,146 (1,21), 1,026 (10,32), 1,038 (10,57), 1,317 (1,39), 1,348 (1,69), 1,385 (1,39), 1,414 (0,78), 1,885 (1,39), 2,073 (3,68), 2,154 (2,84), 2,185 (2,23), 2,195 (3,26), 2,226 (3,62), 2,328 (2,29), 2,367 (1,39), 2,648 (2,23), 2,670 (2,66), 2,710 (1,51), 3,512 (1,21), 3,548 (1,39), 3,629 (1,03), 3,710 (1,33), 3,759 (1,57), 3,806 (1,27), 3,851 (0,91), 4,020 (1,03), 4,162 (1,33), 4,653 (1,69), 4,673 (2,17), 4,801 (16,00), 5,270 (1,03), 5,406 (1,09), 5,458 (0,97), 7,256 (2,35), 7,377 (2,96), 7,398 (4,35), 7,418 (2,11), 7,444 (3,50), 7,462 (3,50).

Ví dụ 340

(5RS,7RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



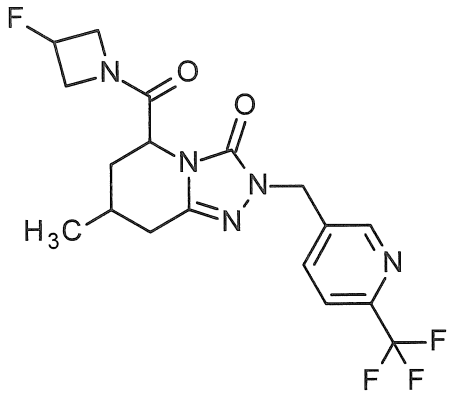
Axit (5RS,7RS)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-7-metyl-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (70,0 mg, 206 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (85,9 mg, 227 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 620 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (27,6 mg, 247 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 57,2 mg (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,93), 1,017 (15,46), 1,033 (16,00), 1,340 (0,54), 1,370 (1,55), 1,400 (1,84), 1,420 (1,72), 1,451 (0,70), 1,876 (1,86), 2,072 (4,68), 2,119 (1,08), 2,152 (4,88), 2,182 (3,65), 2,192 (4,50), 2,223 (2,93), 2,327 (0,62), 2,366 (0,44), 2,630 (3,05), 2,636 (3,11), 2,670 (3,23), 2,709 (0,56), 3,878 (0,75), 3,906 (0,97), 3,936 (1,30), 3,965 (1,55), 3,997 (0,71), 4,026 (0,85), 4,136 (0,63), 4,149 (0,72), 4,165 (0,58), 4,185 (0,85), 4,201 (0,82), 4,233 (1,94), 4,251 (1,38), 4,262 (1,43), 4,291 (1,59), 4,319 (1,46), 4,385 (4,37), 4,400 (4,82), 4,413 (5,10), 4,428 (3,90), 4,448 (0,69), 4,480 (1,31), 4,496 (0,86), 4,533 (0,78), 4,549 (0,82), 4,573 (0,46), 4,644 (0,59), 4,661 (0,68), 4,686 (0,63), 4,698 (0,69), 4,713 (0,73), 4,738 (0,54), 4,806 (14,39), 5,377 (1,22), 5,519 (1,21), 7,264 (3,03), 7,375 (3,36), 7,398 (5,54), 7,420 (2,62), 7,452 (3,55), 7,470 (3,56).

Ví dụ 341

(5RS,7RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-7-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-7-Metyl-3-oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (39,8 mg, 112 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (55,1 mg, 145 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (78 µl, 450 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (15,0 mg, 134 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

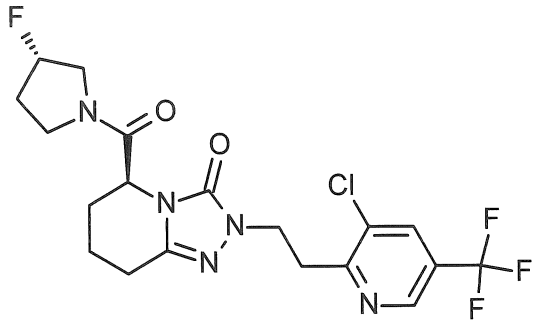
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 7,20 mg (16% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,80), -0,008 (6,70), 0,008 (6,25), 0,146 (0,88), 1,019 (15,47), 1,035 (16,00), 1,377 (1,52), 1,397 (1,79), 1,407 (1,83), 1,426 (1,71), 1,456 (0,72), 1,883 (1,79), 2,156 (4,65), 2,185 (3,31), 2,195 (4,50), 2,226 (2,93), 2,327 (1,30), 2,366 (0,99), 2,524 (3,89), 2,636 (3,24), 2,671 (3,92), 2,710 (1,14), 3,881 (0,80), 3,913 (0,95), 3,938 (1,26), 3,966 (1,49), 3,994 (0,72), 4,027 (0,84), 4,152 (0,80), 4,185 (0,91), 4,220 (1,22), 4,237 (1,75), 4,271 (1,60), 4,303 (1,41), 4,322 (1,22), 4,388 (4,84), 4,403 (5,60), 4,416 (5,52), 4,430 (4,27), 4,477 (0,99), 4,506 (0,88), 4,541 (0,80), 4,556 (0,80), 4,656 (0,72), 4,712 (0,76), 4,990 (13,22), 5,381 (1,26), 5,515 (1,26), 7,900 (1,98), 7,920 (11,85), 7,949 (1,49), 8,673 (7,35).

Ví dụ 342

(5S)-2-{2-[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



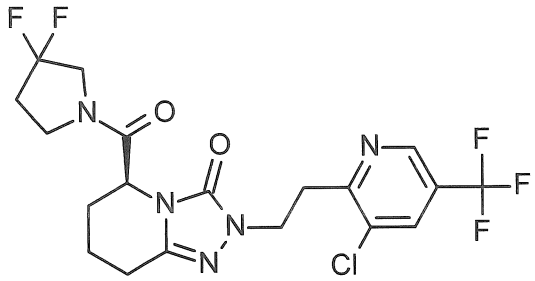
(5S)-2-{2-[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (75,0 mg, độ tinh khiết 72%, 138 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,5 ml), và HBTU (99,6 mg, 263 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 620 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (29,5 mg, 235 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 50,9 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 462 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,83), -0,008 (7,76), 0,008 (7,06), 0,146 (0,83), 1,723 (3,81), 1,876 (0,90), 1,989 (1,39), 2,060 (2,08), 2,073 (16,00), 2,129 (1,11), 2,256 (1,04), 2,327 (2,15), 2,366 (1,59), 2,523 (7,83), 2,594 (2,35), 2,602 (2,63), 2,645 (1,25), 2,669 (2,29), 2,710 (1,59), 3,282 (5,13), 3,383 (0,97), 3,453 (0,69), 3,480 (0,90), 3,580 (0,69), 3,606 (2,98), 3,631 (2,15), 3,705 (1,87), 3,727 (1,87), 3,751 (1,59), 3,769 (1,25), 3,836 (2,56), 3,975 (0,83), 3,995 (1,45), 4,011 (2,63), 4,028 (4,29), 4,056 (3,39), 4,075 (2,08), 4,091 (1,04), 4,110 (0,62), 4,599 (1,32), 4,609 (1,66), 4,615 (1,66), 4,625 (1,32), 4,657 (1,66), 4,666 (1,87), 4,673 (2,01), 4,681 (1,45), 5,250 (1,25), 5,380 (1,52), 5,502 (0,97), 5,934 (0,48), 8,410 (5,96), 8,877 (5,96).

Ví dụ 343

(5S)-2-{2-[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



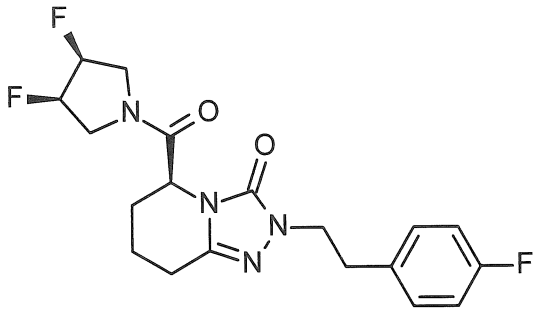
Axit (5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (65,0 mg, 166 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (82,0 mg, 216 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (87 µl, 500 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (28,7 mg, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (82,0 mg, 216 µmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (28,7 mg, 200 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 33,3 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 480 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,01), 0,008 (7,50), 0,146 (0,97), 1,225 (1,31), 1,243 (7,46), 1,258 (8,43), 1,273 (4,85), 1,689 (5,30), 1,702 (7,20), 1,714 (6,68), 1,915 (2,16), 1,947 (3,24), 1,960 (3,10), 1,973 (4,07), 1,988 (3,13), 2,004 (2,39), 2,013 (2,65), 2,028 (2,87), 2,038 (2,91), 2,047 (2,28), 2,063 (2,20), 2,073 (16,00), 2,328 (1,75), 2,350 (1,19), 2,367 (3,32), 2,398 (2,76), 2,418 (2,65), 2,438 (1,79), 2,523 (11,00), 2,565 (5,41), 2,573 (4,03), 2,593 (6,97), 2,639 (2,39), 2,670 (1,94), 2,710 (1,57), 3,130 (0,71), 3,140 (0,75), 3,159 (0,67), 3,280 (8,47), 3,511 (5,45), 3,530 (9,44), 3,549 (5,00), 3,618 (1,42), 3,652 (3,24), 3,686 (3,54), 3,705 (2,01), 3,721 (1,79), 3,738 (3,88), 3,769 (4,92), 3,793 (3,69), 3,811 (1,83), 3,856 (1,83), 3,875 (3,58), 3,895 (2,05), 3,901 (2,46), 3,920 (1,12), 3,953 (1,04), 3,981 (3,66), 4,000 (3,28), 4,017 (6,94), 4,035 (11,93), 4,056 (11,75), 4,075 (5,93), 4,092 (2,80), 4,103 (1,75), 4,131 (2,24), 4,161 (2,09), 4,193 (0,90), 4,656 (2,87), 4,672 (4,03), 4,681 (2,87), 4,735 (3,06), 4,750 (3,99), 4,760 (2,91), 4,823 (0,71), 6,509 (1,19), 8,410 (11,82), 8,875 (12,16).

Ví dụ 344

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[2-(4-flophenyl)etyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



(5S)-2-[2-(4-Flophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (73,1 mg, 240 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (118 mg, 311 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (41,3 mg, 287 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (90 mg, 240 µmol), (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (34,4 mg, 239 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (43 µl, 240 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được

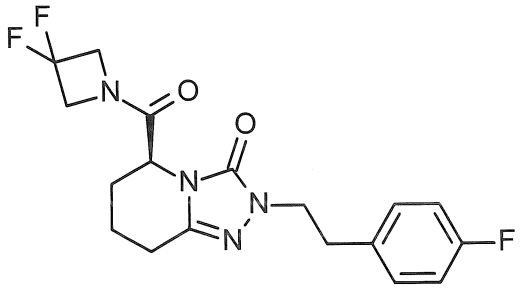
cô đặc trong áp suất giảm, và 62,3 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,11), -0,008 (9,50), 0,008 (9,19), 0,146 (1,15), 1,664 (1,94), 1,674 (2,46), 1,687 (3,33), 1,700 (4,32), 1,712 (4,95), 1,723 (4,83), 1,737 (3,13), 1,900 (1,11), 1,940 (2,42), 1,965 (1,74), 1,983 (3,29), 2,008 (2,26), 2,016 (2,22), 2,023 (2,46), 2,031 (2,26), 2,040 (2,02), 2,050 (1,74), 2,057 (1,90), 2,073 (13,15), 2,327 (1,11), 2,366 (1,47), 2,523 (4,55), 2,526 (3,92), 2,557 (4,87), 2,571 (4,36), 2,580 (3,52), 2,605 (3,21), 2,616 (5,98), 2,627 (3,33), 2,647 (1,39), 2,659 (2,46), 2,670 (2,30), 2,710 (1,58), 2,895 (7,80), 2,913 (16,00), 2,931 (8,28), 3,367 (0,59), 3,443 (1,27), 3,453 (0,75), 3,477 (2,14), 3,487 (1,58), 3,498 (2,06), 3,506 (2,26), 3,515 (1,90), 3,524 (1,98), 3,533 (1,98), 3,549 (1,19), 3,558 (1,62), 3,568 (0,99), 3,603 (1,74), 3,617 (1,94), 3,636 (1,27), 3,650 (1,39), 3,659 (2,02), 3,671 (3,13), 3,681 (2,34), 3,691 (2,02), 3,704 (2,77), 3,715 (2,77), 3,732 (3,45), 3,749 (4,00), 3,766 (7,92), 3,784 (12,55), 3,801 (8,75), 3,807 (7,49), 3,817 (4,04), 3,826 (4,24), 3,833 (2,77), 3,841 (3,09), 3,851 (1,47), 3,859 (1,47), 3,880 (1,43), 3,913 (1,62), 3,927 (1,94), 3,942 (1,27), 3,962 (1,90), 3,976 (1,90), 3,990 (1,23), 4,005 (1,15), 4,103 (1,19), 4,118 (1,39), 4,131 (1,27), 4,145 (2,30), 4,160 (1,43), 4,173 (1,27), 4,188 (1,15), 4,706 (5,54), 4,717 (6,65), 4,721 (7,29), 4,731 (5,27), 5,254 (1,86), 5,266 (2,06), 5,276 (1,70), 5,287 (1,31), 5,300 (1,47), 5,314 (1,47), 5,323 (1,35), 5,340 (1,50), 5,358 (1,66), 5,370 (1,86), 5,388 (1,70), 5,397 (1,98), 5,407 (1,82), 5,419 (1,23), 5,429 (1,35), 5,443 (1,54), 5,451 (1,58), 5,462 (1,50), 7,060 (5,35), 7,064 (7,29), 7,082 (13,35), 7,086 (14,61), 7,104 (9,23), 7,109 (8,63), 7,198 (6,34), 7,212 (9,74), 7,221 (10,69), 7,229 (8,44), 7,243 (5,54).

Ví dụ 345

(5S)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[2-(4-flophenyl)etyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



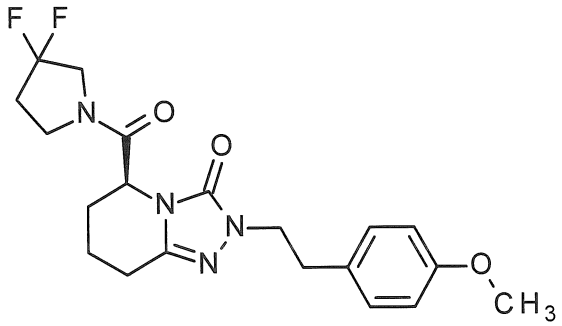
Axit (5S)-2-[2-(4-Flophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (73,1 mg, 240 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (118 mg, 311 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-difloazetidine hydroclorua (37,2 mg, 287 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 56,0 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,79), 0,146 (1,90), 1,709 (4,36), 1,721 (6,60), 1,735 (5,71), 1,950 (2,35), 1,961 (3,58), 1,974 (3,36), 1,997 (1,79), 2,012 (2,69), 2,032 (3,02), 2,046 (2,24), 2,073 (6,60), 2,327 (2,80), 2,366 (2,35), 2,523 (10,85), 2,564 (4,36), 2,584 (4,92), 2,600 (5,82), 2,613 (6,83), 2,627 (3,36), 2,642 (1,23), 2,656 (2,24), 2,670 (3,58), 2,710 (2,46), 2,900 (6,94), 2,918 (13,87), 2,937 (7,61), 3,788 (6,60), 3,803 (10,74), 3,808 (11,19), 3,822 (5,26), 4,352 (4,03), 4,499 (4,81), 4,513 (7,94), 4,526 (4,70), 4,662 (2,35), 4,694 (2,69), 4,770 (1,12), 4,799 (2,46), 4,830 (2,24), 7,062 (7,16), 7,084 (16,00), 7,106 (10,29), 7,207 (9,40), 7,221 (10,85), 7,228 (9,17), 7,242 (7,05).

Ví dụ 346

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[2-(4-metoxyphenyl)etyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



(5S)-2-[2-(4-Metoxyphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (92,0 mg, 290 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (143 mg, 377 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 870 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (49,9 mg, 348 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng

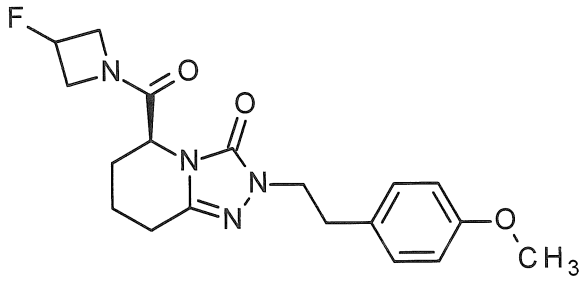
trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 51,6 mg (độ tinh khiết 92%, 40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m /z = 407 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,58), 1,701 (2,94), 1,713 (4,02), 1,724 (3,77), 1,909 (0,73), 1,957 (1,87), 1,970 (1,77), 1,981 (2,06), 1,995 (2,06), 2,005 (1,63), 2,015 (1,54), 2,031 (1,60), 2,041 (1,55), 2,051 (1,14), 2,066 (1,03), 2,073 (1,41), 2,085 (0,51), 2,328 (0,87), 2,354 (0,71), 2,371 (1,17), 2,403 (1,47), 2,421 (1,42), 2,442 (1,09), 2,523 (4,27), 2,573 (3,78), 2,580 (3,40), 2,596 (2,90), 2,609 (2,10), 2,620 (3,47), 2,631 (1,84), 2,664 (1,65), 2,690 (0,57), 2,710 (0,63), 2,731 (0,98), 2,830 (5,18), 2,849 (10,41), 2,867 (5,46), 2,890 (1,30), 3,519 (15,11), 3,539 (11,03), 3,557 (6,77), 3,659 (1,93), 3,691 (2,71), 3,724 (5,71), 3,743 (6,41), 3,761 (4,83), 3,766 (6,69), 3,787 (4,86), 3,821 (1,36), 3,869 (0,93), 3,887 (1,96), 3,913 (1,36), 3,932 (0,62), 3,956 (0,62), 3,984 (1,22), 3,997 (0,65), 4,013 (0,85), 4,025 (1,11), 4,055 (0,62), 4,119 (0,74), 4,150 (1,12), 4,178 (1,12), 4,208 (0,51), 4,464 (0,46), 4,671 (1,50), 4,687 (2,17), 4,696 (1,57), 4,749 (1,55), 4,758 (1,90), 4,764 (2,10), 4,773 (1,54), 6,826 (13,56), 6,848 (16,00), 7,100 (14,23), 7,121 (12,19).

Ví dụ 347

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[2-(4-metoxyphenyl)etyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[2-(4-Metoxyphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (92,0 mg, 290 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (143 mg, 377 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 870 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (38,8 mg, 348 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông

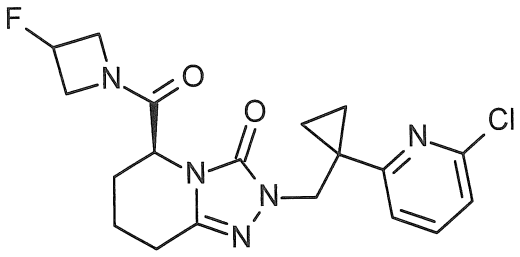
qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 58,3 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,49), 0,146 (0,54), 1,717 (7,02), 1,909 (1,85), 1,922 (2,69), 1,934 (2,88), 1,943 (2,71), 1,955 (2,23), 1,977 (2,25), 1,995 (3,16), 2,012 (2,77), 2,029 (1,85), 2,047 (0,94), 2,072 (7,93), 2,327 (0,82), 2,366 (0,75), 2,572 (5,35), 2,594 (3,84), 2,610 (5,84), 2,624 (3,07), 2,639 (1,24), 2,652 (2,00), 2,665 (1,61), 2,710 (0,97), 2,834 (5,71), 2,852 (11,15), 2,871 (6,06), 3,368 (1,09), 3,531 (6,66), 3,751 (6,68), 3,761 (8,12), 3,769 (6,74), 3,780 (4,30), 3,891 (1,38), 3,906 (1,68), 3,935 (1,59), 3,970 (1,85), 3,994 (1,27), 4,138 (0,90), 4,154 (1,01), 4,168 (0,80), 4,225 (2,17), 4,252 (2,10), 4,282 (1,85), 4,293 (1,55), 4,316 (1,82), 4,345 (1,31), 4,384 (0,88), 4,407 (1,31), 4,430 (1,05), 4,450 (6,06), 4,465 (8,68), 4,476 (6,14), 4,498 (1,18), 4,523 (0,71), 4,601 (0,80), 4,616 (0,94), 4,654 (0,90), 4,670 (0,94), 4,680 (0,88), 4,694 (0,69), 5,327 (1,14), 5,387 (1,14), 5,469 (1,18), 5,530 (1,16), 6,827 (13,64), 6,848 (16,00), 7,105 (10,12), 7,121 (8,80).

Ví dụ 348

(5S)-2-{[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 172 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (84,8 mg, 224 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (90 µl, 520 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (23,0 mg, 206 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm

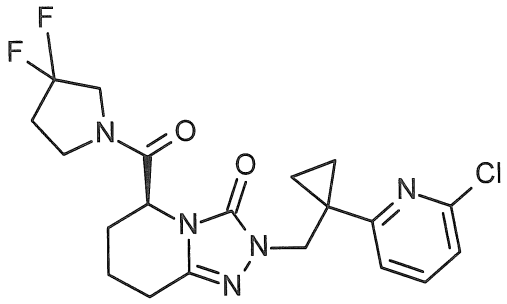
x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 12,1 mg (17% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 406 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,72), -0,008 (6,41), 0,008 (5,61), 0,146 (0,68), 1,107 (0,87), 1,124 (1,74), 1,140 (4,78), 1,166 (16,00), 1,679 (2,92), 1,929 (1,71), 1,991 (1,40), 2,327 (1,21), 2,366 (0,99), 2,523 (5,99), 2,565 (3,94), 2,578 (2,01), 2,594 (0,83), 2,607 (1,33), 2,670 (1,36), 2,690 (0,49), 2,710 (0,99), 3,883 (0,57), 3,914 (1,06), 3,947 (1,18), 3,988 (2,24), 4,033 (3,45), 4,091 (2,73), 4,116 (2,58), 4,129 (1,52), 4,154 (1,90), 4,211 (1,06), 4,227 (1,48), 4,257 (1,21), 4,290 (0,95), 4,310 (0,91), 4,345 (0,49), 4,373 (0,68), 4,410 (0,49), 4,433 (0,68), 4,504 (3,68), 4,623 (0,57), 4,663 (0,53), 5,340 (0,68), 5,401 (0,64), 5,483 (0,61), 5,543 (0,61), 7,243 (5,95), 7,262 (6,60), 7,571 (2,43), 7,578 (2,50), 7,590 (3,30), 7,598 (3,15), 7,699 (1,63), 7,710 (1,78), 7,718 (2,84), 7,729 (2,65), 7,738 (1,33), 7,749 (1,10).

Ví dụ 349

(5S)-2-{[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



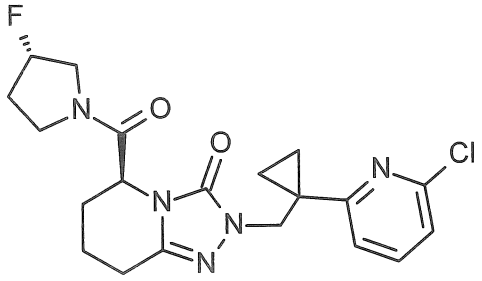
Axit (5S)-2-{[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 172 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (84,8 mg, 224 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (90 µl, 520 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (29,6 mg, 206 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 19,6 mg (26% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 438 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,50), -0,008 (14,75), 0,008 (12,25), 0,146 (1,75), 1,110 (3,75), 1,128 (5,00), 1,148 (3,50), 1,168 (16,00), 1,699 (2,25), 1,961 (2,25), 2,327 (4,25), 2,366 (3,25), 2,407 (1,75), 2,523 (15,00), 2,563 (5,25), 2,575 (5,25), 2,617 (1,75), 2,670 (4,50), 2,710 (3,25), 3,533 (3,25), 3,544 (3,25), 3,653 (2,00), 3,687 (2,25), 3,729 (1,50), 3,760 (4,00), 3,787 (2,50), 3,899 (2,00), 3,923 (1,50), 3,941 (1,50), 3,965 (5,50), 4,002 (7,75), 4,130 (6,00), 4,163 (4,75), 4,724 (2,50), 4,796 (2,50), 7,242 (8,75), 7,262 (9,75), 7,569 (7,75), 7,589 (10,25), 7,701 (7,00), 7,721 (11,50), 7,740 (5,00).

Ví dụ 350

(5S)-2-{[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-(6-Clopyridin-2-yl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 172 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (84,8 mg, 224 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (90 µl, 520 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (25,9 mg, 206 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 22,5 mg (31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

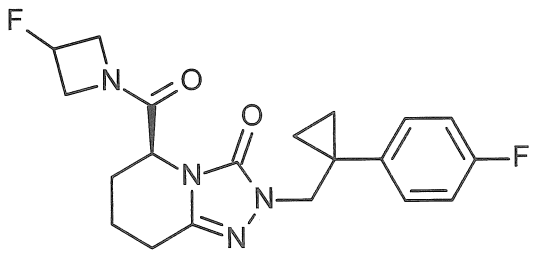
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 420 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,70), -0,008 (14,64), 0,008 (12,26), 0,146 (1,70), 1,061 (2,04), 1,094 (1,70), 1,108 (4,43), 1,128 (5,45), 1,147 (3,74), 1,167 (12,94), 1,699 (4,43), 1,869 (1,36), 1,997 (2,72), 2,102 (2,04), 2,133 (2,04), 2,261 (1,70), 2,327 (4,43), 2,366 (3,74), 2,395 (0,68), 2,523 (16,00), 2,575 (4,09), 2,620 (1,70), 2,670 (4,77), 2,710 (3,74), 3,233 (1,02), 3,260 (1,70), 3,383 (2,72), 3,453 (1,36), 3,480 (1,70),

3,617 (3,74), 3,642 (3,74), 3,669 (2,38), 3,683 (2,04), 3,703 (2,04), 3,722 (3,40), 3,736 (3,06), 3,764 (3,06), 3,840 (3,74), 3,942 (4,09), 3,958 (3,06), 3,979 (5,45), 3,996 (4,77), 4,122 (4,43), 4,144 (5,79), 4,159 (3,06), 4,182 (4,09), 4,639 (2,04), 4,655 (2,38), 4,665 (1,70), 4,697 (2,38), 4,712 (3,06), 4,722 (2,38), 5,255 (2,04), 5,384 (2,38), 5,506 (1,36), 7,242 (9,53), 7,261 (10,21), 7,344 (0,68), 7,568 (4,09), 7,587 (5,79), 7,602 (6,47), 7,699 (3,74), 7,705 (4,43), 7,719 (5,79), 7,724 (7,49), 7,738 (2,72), 7,744 (3,06).

Ví dụ 351

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-(4-flophenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



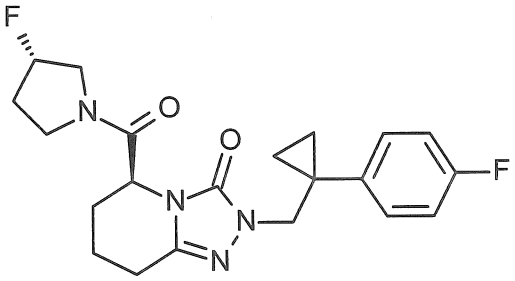
Axit (5S)-2-{[1-(4-Flophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 241 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và HBTU (119 mg, 314 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (32,3 mg, 290 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 40,8 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 389 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,23), -0,008 (16,00), 0,008 (9,89), 0,146 (1,12), 0,767 (3,30), 0,800 (3,41), 0,825 (1,29), 0,995 (7,97), 1,692 (3,30), 1,931 (1,86), 2,327 (1,66), 2,366 (1,35), 2,524 (8,89), 2,571 (2,64), 2,615 (0,92), 2,670 (1,38), 2,710 (1,09), 3,698 (3,56), 3,735 (5,53), 3,830 (2,12), 3,850 (2,01), 3,865 (1,69), 3,886 (1,81), 3,955 (0,95), 4,182 (1,49), 4,212 (1,35), 4,441 (3,27), 4,618 (0,57), 5,310 (0,66), 5,455 (0,66), 7,015 (2,78), 7,035 (5,30), 7,057 (3,07), 7,229 (3,73), 7,243 (4,79), 7,260 (2,72).

Ví dụ 352

(5S)-2-{[1-(4-Flophenyl)xyclopropyl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



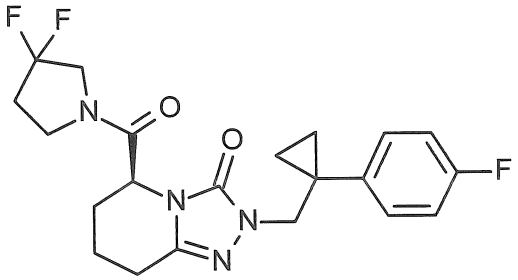
Axit (5S)-2-{[1-(4-Flophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 241 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và HBTU (119 mg, 314 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (36,4 mg, 290 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 44,6 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,34), -0,008 (16,00), 0,008 (9,57), 0,146 (1,23), 0,723 (1,95), 0,750 (3,55), 0,778 (0,77), 0,811 (3,65), 0,835 (1,80), 0,983 (3,09), 0,998 (8,13), 1,710 (4,06), 1,838 (0,82), 1,873 (1,18), 1,997 (2,83), 2,008 (2,42), 2,019 (2,11), 2,033 (2,01), 2,048 (1,80), 2,073 (1,85), 2,125 (1,34), 2,249 (1,39), 2,327 (1,65), 2,366 (1,18), 2,519 (8,64), 2,524 (7,36), 2,586 (3,09), 2,628 (1,34), 2,669 (1,39), 2,710 (1,03), 3,379 (0,98), 3,389 (1,03), 3,450 (0,77), 3,476 (1,03), 3,486 (0,98), 3,563 (0,77), 3,598 (2,62), 3,616 (2,32), 3,633 (2,26), 3,649 (4,63), 3,659 (4,12), 3,685 (6,07), 3,695 (5,30), 3,732 (1,95), 3,753 (1,44), 3,782 (0,57), 3,818 (3,04), 3,859 (3,76), 3,880 (4,32), 3,895 (2,78), 3,916 (3,09), 4,586 (1,59), 4,595 (1,90), 4,602 (1,95), 4,610 (1,59), 4,644 (2,01), 4,654 (2,11), 4,659 (2,57), 4,668 (1,70), 5,247 (1,44), 5,368 (1,44), 5,491 (1,13), 7,015 (5,66), 7,037 (11,63), 7,058 (6,38), 7,221 (4,73), 7,228 (6,23), 7,234 (6,48), 7,242 (8,95), 7,250 (5,86), 7,257 (4,17), 7,264 (4,22).

Ví dụ 353

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-(4-flophenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5RS)-2-{[1-(4-Flophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 241 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và HBTU (119 mg, 314 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (41,6 mg, 290 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,1 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

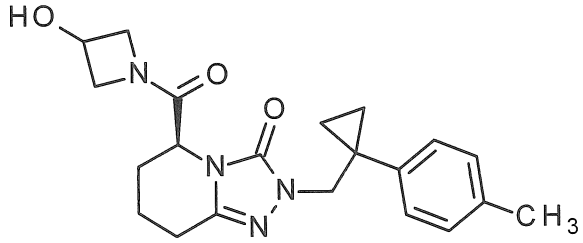
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 421 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,60), -0,008 (5,39), 0,008 (4,70), 0,146 (0,62), 0,717 (1,43), 0,726 (2,10), 0,753 (4,13), 0,780 (1,04), 0,808 (4,45), 0,833 (2,33), 0,842 (1,75), 0,957 (1,50), 0,966 (1,34), 0,980 (3,94), 0,996 (11,00), 1,013 (3,41), 1,024 (1,20), 1,037 (1,04), 1,649 (1,59), 1,662 (2,05), 1,695 (3,09), 1,705 (3,02), 1,949 (2,90), 1,959 (2,95), 1,974 (3,18), 1,986 (3,07), 2,012 (1,64), 2,021 (1,24), 2,037 (1,08), 2,072 (3,37), 2,327 (0,65), 2,345 (0,81), 2,366 (1,89), 2,385 (1,52), 2,394 (1,68), 2,414 (1,64), 2,434 (1,20), 2,455 (0,71), 2,469 (1,57), 2,568 (3,07), 2,582 (5,12), 2,594 (2,49), 2,612 (1,11), 2,624 (1,78), 2,636 (0,88), 2,670 (0,69), 2,710 (0,71), 3,507 (3,46), 3,526 (5,76), 3,545 (2,88), 3,615 (0,55), 3,648 (2,14), 3,662 (5,37), 3,682 (2,65), 3,699 (7,52), 3,716 (1,41), 3,724 (1,11), 3,738 (3,00), 3,750 (1,54), 3,769 (4,10), 3,787 (1,13), 3,803 (0,55), 3,845 (1,13), 3,870 (8,00), 3,883 (1,54), 3,890 (1,84), 3,906 (5,42), 3,926 (0,76), 3,954 (1,52), 3,968 (0,71), 3,983 (1,06), 3,996 (1,34), 4,024 (0,83), 4,096 (0,85), 4,127 (1,38), 4,154 (1,34), 4,185 (0,55), 4,653 (1,87), 4,667 (2,67), 4,677 (1,84), 4,726 (1,91), 4,735 (2,24), 4,741 (2,58), 4,750 (1,91), 7,014 (7,26), 7,019 (2,61), 7,036 (16,00), 7,058 (9,18),

7,066 (1,08), 7,218 (1,11), 7,226 (9,22), 7,231 (4,54), 7,239 (10,44), 7,247 (8,88), 7,256 (3,53), 7,261 (7,56).

Ví dụ 354

(5S)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-(4-metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



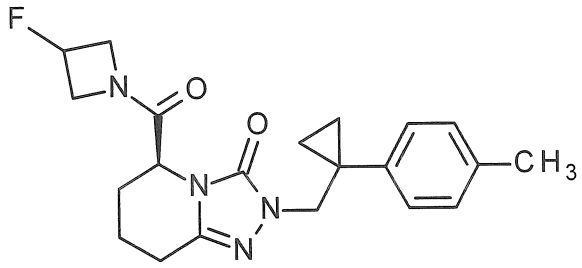
Axit (5S)-2-{[1-(4-Metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 137 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (67,8 mg, 179 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (72 µl, 410 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (18,1 mg, 165 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 19,1 mg (36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (1,07), 0,711 (0,96), 0,777 (1,56), 0,802 (0,80), 0,930 (0,49), 0,944 (0,73), 0,969 (2,84), 0,984 (1,24), 0,994 (0,48), 1,681 (1,53), 1,691 (1,56), 1,878 (0,47), 1,903 (1,19), 1,914 (1,15), 1,944 (0,79), 1,954 (0,79), 2,236 (16,00), 2,451 (0,40), 2,565 (1,96), 2,577 (1,01), 2,594 (0,50), 2,607 (0,81), 3,572 (0,54), 3,582 (0,58), 3,606 (1,21), 3,618 (0,65), 3,631 (0,67), 3,643 (0,72), 3,654 (1,10), 3,692 (1,94), 3,730 (1,42), 3,879 (1,86), 3,900 (1,83), 3,915 (1,14), 3,936 (1,03), 3,956 (0,55), 3,968 (0,60), 3,979 (0,65), 3,992 (1,11), 4,009 (0,68), 4,036 (0,52), 4,076 (0,51), 4,092 (0,65), 4,116 (0,47), 4,242 (0,53), 4,261 (0,84), 4,281 (0,54), 4,395 (0,64), 4,410 (1,18), 4,418 (1,24), 4,430 (1,31), 4,440 (1,31), 4,456 (1,31), 4,476 (1,35), 5,779 (1,94), 5,793 (1,32), 7,026 (3,34), 7,045 (5,44), 7,103 (3,59), 7,110 (3,97), 7,123 (2,43), 7,130 (2,29).

Ví dụ 355

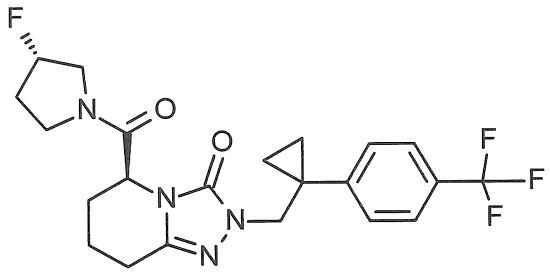
(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-(4-metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-(4-Metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 137 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (67,8 mg, 179 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (72 µl, 410 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidin hydroclorua (1:1) (18,4 mg, 165 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 17,3 mg (33% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,57 phút; MS (ESIpos): m /z = 385 $[M+H]^+$
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,15), 0,008 (1,85), 0,734 (1,36), 0,773 (1,76), 0,798 (0,79), 0,926 (0,52), 0,935 (0,45), 0,966 (3,73), 0,982 (1,21), 0,993 (0,45), 1,690 (1,97), 1,931 (1,03), 1,967 (0,82), 1,982 (0,70), 2,002 (0,48), 2,234 (16,00), 2,327 (0,70), 2,366 (0,52), 2,523 (3,12), 2,570 (1,58), 2,614 (0,58), 2,669 (0,76), 2,709 (0,55), 3,693 (1,12), 3,735 (1,61), 3,874 (2,30), 3,911 (1,61), 3,957 (0,58), 4,187 (0,67), 4,213 (0,70), 4,243 (0,52), 4,255 (0,55), 4,282 (0,67), 4,429 (1,52), 4,443 (2,30), 4,455 (1,55), 7,025 (2,88), 7,044 (4,61), 7,109 (3,64), 7,124 (2,42).

Ví dụ 356

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-({1-[4-(triflometyl)phenyl]xyclopropyl}metyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



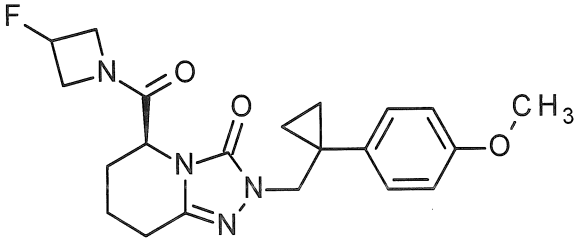
Axit (5S)-3-Oxo-2-({1-[4-(triflometyl)phenyl]xyclopropyl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (57,4 mg, 151 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,4 ml), và HBTU (74,2 mg, 196 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (79 µl, 450 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (1:1) (22,7 mg, 181 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,5 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,94 phút; MS (ESIpos): m /z = 453 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,70), -0,008 (16,00), 0,146 (1,70), 0,858 (2,30), 0,939 (1,53), 1,112 (4,68), 1,709 (1,79), 1,871 (0,51), 1,999 (1,28), 2,073 (1,45), 2,251 (0,60), 2,327 (2,64), 2,366 (2,21), 2,589 (1,45), 2,669 (2,81), 2,710 (2,30), 3,491 (0,51), 3,592 (1,45), 3,615 (1,19), 3,688 (0,94), 3,707 (1,02), 3,732 (0,85), 3,763 (1,45), 3,799 (2,21), 3,807 (2,04), 3,920 (1,62), 3,935 (1,87), 3,957 (1,11), 3,971 (1,19), 4,607 (0,77), 4,665 (1,11), 5,247 (0,68), 5,380 (0,68), 5,492 (0,51), 7,430 (2,81), 7,449 (3,66), 7,571 (4,77), 7,592 (3,66).

Ví dụ 357

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



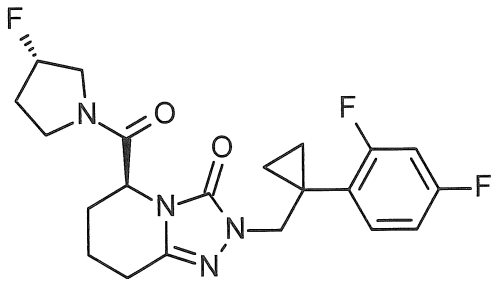
Axit (5S)-2-{[1-(4-Metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (93,2 mg, 50% purity, 136 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,2 ml), và HBTU (134 mg, 353 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 810 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidin hydroclorua (18,2 mg, 163 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,1 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,69), -0,008 (6,04), 0,008 (5,43), 0,147 (0,65), 0,705 (0,82), 0,742 (1,16), 0,938 (2,29), 1,696 (1,21), 1,934 (0,65), 2,072 (0,73), 2,328 (1,55), 2,366 (0,99), 2,523 (4,36), 2,670 (1,38), 2,710 (0,99), 3,674 (0,60), 3,700 (16,00), 3,834 (1,29), 3,869 (1,08), 4,281 (0,47), 4,426 (0,95), 4,440 (1,51), 4,451 (0,99), 6,775 (2,20), 6,796 (2,46), 7,131 (1,73), 7,146 (1,60).

Ví dụ 358

(5S)-2-{[1-(2,4-Diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-(2,4-Diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (78,0 mg, 223 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (110 mg, 290 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 670 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (28,0 mg, 223 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm

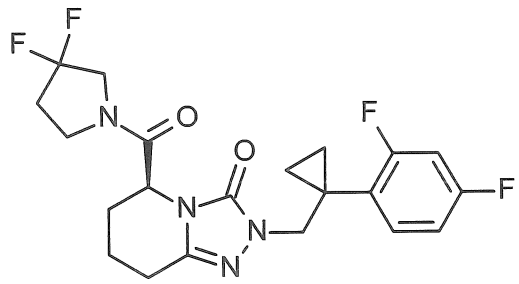
được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,3 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m /z = 421 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,76), -0,008 (16,00), 0,008 (12,28), 0,146 (1,76), 0,732 (2,71), 0,765 (2,65), 1,001 (5,42), 1,690 (2,08), 1,995 (1,26), 2,073 (1,39), 2,327 (2,65), 2,366 (1,45), 2,669 (2,83), 2,710 (1,76), 3,606 (2,20), 3,632 (2,65), 3,700 (1,76), 3,805 (3,15), 3,823 (1,95), 3,859 (1,45), 4,626 (1,26), 6,910 (2,08), 7,112 (1,76), 7,134 (1,83).

Ví dụ 359

(5S)-2-{[1-(2,4-Diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



(5S)-2-{[1-(2,4-Diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (78,0 mg, độ tinh khiết 100%, 223 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (110 mg, 290 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 670 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (32,1 mg, 223 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,2 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

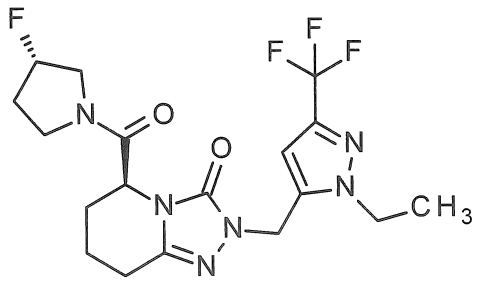
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,66 phút; MS (ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,72), -0,008 (16,00), 0,008 (12,30), 0,146 (1,63), 0,712 (1,03), 0,735 (3,44), 0,764 (3,78), 0,788 (1,12), 1,001 (7,83), 1,679 (1,81), 1,969 (1,63), 2,073 (8,09), 2,327 (2,41), 2,366 (2,67), 2,431 (1,20), 2,523 (9,29), 2,591 (1,20), 2,670 (2,49), 2,710 (2,24), 3,493 (1,63), 3,512 (3,10), 3,530 (1,55), 3,604 (1,89), 3,613 (1,72), 3,640 (2,92), 3,649 (2,58), 3,670 (1,20), 3,719 (1,38), 3,731 (1,03),

3,752 (1,46), 3,808 (2,41), 3,819 (2,32), 3,844 (2,15), 3,855 (2,15), 3,946 (0,77), 3,986 (0,69), 4,106 (0,69), 4,138 (0,60), 4,634 (1,29), 4,707 (1,29), 6,889 (1,03), 6,910 (2,24), 6,924 (1,12), 7,085 (1,20), 7,091 (1,20), 7,112 (1,89), 7,134 (1,81), 7,150 (2,06), 7,171 (1,98), 7,189 (0,77).

Ví dụ 360

(5S)-2-{[1-Etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-Etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (99,9 mg, độ tinh khiết 91%, 254 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (125 mg, 330 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 760 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (1:1) (38,2 mg, 304 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 49,2 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

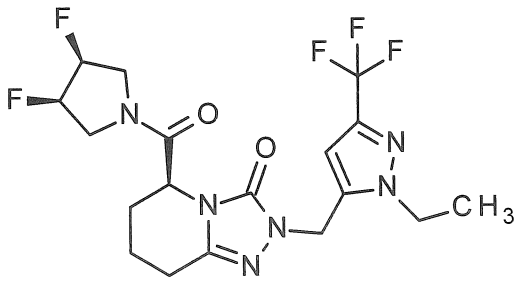
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,11), 0,008 (1,84), 1,352 (7,67), 1,370 (16,00), 1,387 (7,75), 1,716 (2,42), 1,729 (2,81), 1,739 (2,10), 1,863 (0,55), 1,874 (0,50), 1,897 (0,67), 1,968 (0,55), 2,002 (0,92), 2,011 (1,11), 2,038 (0,79), 2,054 (1,06), 2,064 (1,33), 2,073 (5,60), 2,084 (1,60), 2,099 (1,51), 2,134 (1,15), 2,170 (0,42), 2,218 (0,70), 2,239 (0,78), 2,267 (0,94), 2,327 (0,51), 2,366 (0,50), 2,565 (1,79), 2,581 (1,33), 2,608 (2,16), 2,650 (0,82), 2,664 (0,58), 2,669 (0,55), 2,710 (0,51), 3,269 (0,51), 3,287 (0,87), 3,343 (0,65), 3,356 (0,58), 3,365 (0,60), 3,392 (0,70), 3,401 (0,73), 3,454 (0,51), 3,463 (0,55), 3,490 (0,74), 3,498 (0,72), 3,623 (1,74), 3,635 (1,32), 3,652 (1,93), 3,662 (1,55), 3,677 (1,11), 3,685 (1,06), 3,721 (1,60), 3,744 (1,68), 3,768 (1,41), 3,776 (1,09), 3,785

(1,18), 3,854 (2,16), 4,186 (2,45), 4,204 (7,35), 4,222 (7,28), 4,240 (2,37), 4,665 (1,06), 4,674 (1,28), 4,681 (1,40), 4,690 (1,09), 4,723 (1,42), 4,732 (1,58), 4,739 (1,87), 4,747 (2,37), 4,787 (10,29), 4,792 (7,03), 4,796 (7,44), 4,835 (0,85), 5,257 (1,08), 5,389 (1,47), 5,511 (0,79), 6,626 (7,19).

Ví dụ 361

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-Etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (99,9 mg, độ tinh khiết 91%, 254 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (125 mg, 330 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 760 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (43,7 mg, 304 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,8 mg (40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

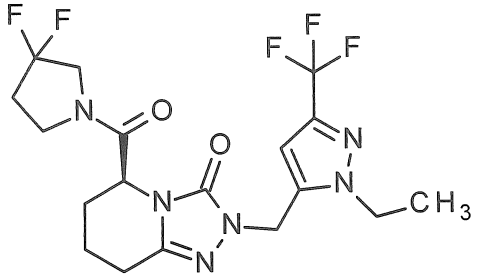
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 449 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (3,10), 1,244 (0,66), 1,259 (0,70), 1,274 (0,45), 1,351 (7,19), 1,369 (14,93), 1,387 (7,30), 1,669 (1,28), 1,705 (1,30), 1,717 (1,51), 1,726 (1,67), 1,921 (0,54), 1,956 (1,24), 2,002 (1,57), 2,026 (0,97), 2,036 (1,10), 2,044 (1,18), 2,051 (1,10), 2,060 (0,95), 2,071 (0,85), 2,079 (0,97), 2,086 (0,81), 2,327 (0,64), 2,366 (0,85), 2,524 (2,40), 2,566 (2,56), 2,576 (1,78), 2,591 (2,40), 2,603 (3,14), 2,615 (1,76), 2,634 (0,68), 2,645 (1,07), 2,670 (0,79), 2,710 (0,91), 3,484 (2,25), 3,505 (1,69), 3,515 (1,65), 3,524 (1,36), 3,533 (1,30), 3,557 (0,83), 3,566 (1,01), 3,610 (0,97), 3,623 (1,05), 3,643 (0,70), 3,656 (0,76), 3,666 (0,99), 3,679 (1,80), 3,690 (1,16), 3,699 (1,10), 3,712 (1,51), 3,724 (1,36), 3,743 (1,07), 3,755 (1,10), 3,775 (0,89), 3,789 (0,60), 3,865

(0,79), 3,902 (0,60), 3,928 (0,79), 3,941 (0,89), 3,956 (0,58), 3,977 (0,91), 3,991 (0,91), 4,005 (0,62), 4,020 (0,52), 4,128 (0,54), 4,143 (0,62), 4,156 (0,68), 4,169 (1,07), 4,185 (2,79), 4,204 (7,26), 4,222 (7,15), 4,240 (2,40), 4,751 (1,01), 4,767 (2,34), 4,791 (16,00), 4,798 (7,81), 4,838 (0,79), 5,254 (0,87), 5,265 (0,87), 5,274 (1,01), 5,284 (0,97), 5,296 (0,64), 5,311 (0,60), 5,329 (0,74), 5,337 (0,74), 5,351 (0,77), 5,364 (0,74), 5,374 (1,01), 5,387 (1,12), 5,398 (0,87), 5,406 (0,89), 5,427 (0,60), 5,440 (0,62), 5,458 (0,74), 5,472 (0,74), 5,480 (0,77), 5,494 (0,60), 6,619 (5,44), 6,624 (6,20).

Ví dụ 362

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-Etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (99,9 mg, độ tinh khiết 91%, 254 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (125 mg, 330 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 760 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (43,7 mg, 304 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 49,8 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

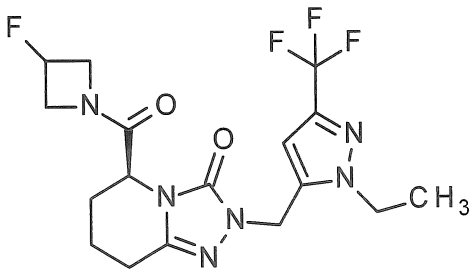
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 449 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,74), 0,008 (1,80), 1,350 (7,76), 1,368 (16,00), 1,386 (7,57), 1,685 (0,98), 1,701 (1,16), 1,714 (1,30), 1,722 (1,30), 1,971 (1,06), 1,984 (1,07), 1,995 (1,23), 2,020 (0,91), 2,030 (0,86), 2,039 (0,91), 2,046 (0,91), 2,056 (0,86), 2,066 (0,68), 2,074 (0,66), 2,082 (0,58), 2,327 (0,54), 2,366 (0,66), 2,379 (0,73), 2,408 (0,88), 2,429 (0,89), 2,563 (2,10), 2,572 (2,36), 2,587 (2,57), 2,604 (2,36), 2,615 (1,11), 2,646 (0,69), 2,670 (0,52), 2,710 (0,45), 3,368 (1,56), 3,527 (1,26), 3,546 (1,89),

3,562 (0,89), 3,568 (0,88), 3,666 (0,91), 3,700 (1,05), 3,731 (0,76), 3,762 (1,37), 3,782 (0,84), 3,793 (1,22), 3,808 (1,07), 3,826 (0,73), 3,889 (0,49), 3,907 (1,08), 3,926 (0,62), 3,934 (0,74), 3,992 (0,69), 4,021 (0,49), 4,034 (0,60), 4,141 (0,43), 4,186 (2,33), 4,204 (6,79), 4,222 (6,20), 4,240 (1,95), 4,731 (0,93), 4,746 (1,32), 4,791 (6,98), 4,797 (8,50), 4,815 (1,25), 4,820 (1,29), 4,830 (0,96), 4,836 (0,88), 6,622 (6,40).

Ví dụ 363

(5S)-2-{[1-Etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-Etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (99,9 mg, độ tinh khiết 91%, 254 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (125 mg, 330 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 760 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (33,9 mg, 304 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 50,6 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

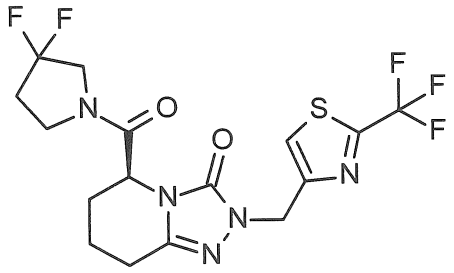
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,83), -0,008 (6,74), 0,008 (7,66), 0,146 (0,87), 1,349 (7,70), 1,366 (16,00), 1,384 (8,39), 1,708 (3,48), 1,948 (1,60), 2,022 (1,47), 2,072 (0,69), 2,327 (1,24), 2,366 (1,70), 2,522 (4,08), 2,526 (3,26), 2,580 (3,62), 2,594 (4,58), 2,607 (2,34), 2,622 (1,01), 2,637 (1,51), 2,650 (0,73), 2,665 (1,28), 2,670 (1,60), 2,710 (1,93), 3,922 (1,05), 3,951 (0,96), 3,985 (1,15), 4,008 (0,69), 4,155 (0,64), 4,185 (2,89), 4,203 (7,70), 4,220 (7,89), 4,239 (3,21), 4,257 (1,47), 4,281 (1,19), 4,311 (0,92), 4,346 (0,73), 4,391 (0,73), 4,429 (0,50), 4,455 (0,69), 4,517 (2,70), 4,529 (4,17), 4,541

(2,57), 4,568 (0,60), 4,624 (0,50), 4,636 (0,60), 4,673 (0,55), 4,691 (0,60), 4,715 (0,50), 4,795 (15,08), 5,351 (0,73), 5,403 (0,69), 5,493 (0,69), 5,546 (0,64), 6,632 (7,61).

Ví dụ 364

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 144 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (70,8 mg, 187 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (75 µl, 430 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (24,7 mg, 172 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 12,0 mg (19% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

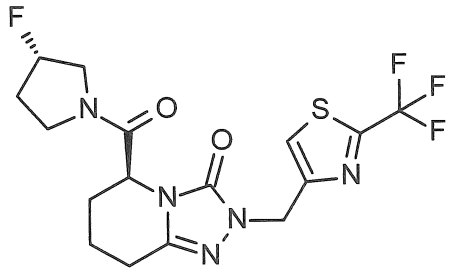
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 438 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,35), -0,008 (11,66), 0,008 (10,84), 0,146 (1,41), 1,236 (0,59), 1,684 (2,05), 1,733 (2,64), 1,986 (2,23), 2,001 (2,23), 2,012 (2,58), 2,035 (1,99), 2,045 (1,82), 2,054 (1,93), 2,061 (1,93), 2,073 (3,69), 2,081 (1,41), 2,089 (1,41), 2,097 (1,29), 2,327 (1,23), 2,366 (1,99), 2,381 (1,47), 2,410 (1,76), 2,430 (1,64), 2,451 (1,11), 2,573 (6,33), 2,583 (5,16), 2,598 (5,74), 2,612 (5,63), 2,625 (2,99), 2,642 (1,35), 2,654 (1,88), 2,669 (2,17), 2,710 (1,88), 3,538 (2,70), 3,550 (3,69), 3,558 (3,93), 3,568 (2,29), 3,577 (2,17), 3,637 (0,76), 3,670 (2,34), 3,704 (2,75), 3,741 (1,93), 3,774 (3,22), 3,789 (1,99), 3,797 (1,82), 3,807 (3,46), 3,814 (3,05), 3,833 (1,35), 3,895 (1,29), 3,914 (2,64), 3,932 (1,52), 3,940 (1,93), 3,958 (0,94), 3,971 (0,82), 4,000 (1,64), 4,013 (0,94), 4,028 (1,17), 4,042 (1,58), 4,070 (0,88), 4,151 (1,00), 4,182 (1,52), 4,208

(1,47), 4,238 (0,70), 4,758 (2,11), 4,772 (2,93), 4,782 (2,17), 4,831 (2,23), 4,846 (2,87), 4,856 (2,17), 4,957 (2,23), 4,997 (14,01), 5,011 (16,00), 5,051 (2,70), 7,889 (14,07).

Ví dụ 365

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 287 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (142 mg, 373 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 860 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (43,3 mg, 345 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 28,0 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

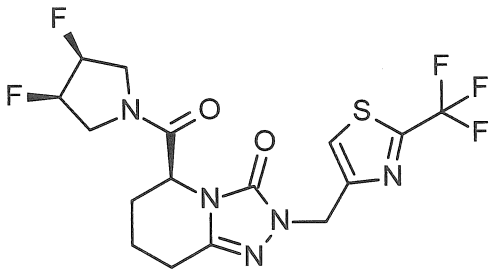
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 420 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,75), -0,008 (6,39), 0,008 (6,48), 0,146 (0,77), 1,717 (2,91), 1,727 (4,25), 1,740 (5,22), 1,880 (0,95), 1,890 (0,97), 1,913 (1,23), 1,968 (0,71), 1,994 (1,54), 2,003 (1,43), 2,029 (2,36), 2,086 (3,06), 2,105 (3,66), 2,122 (2,23), 2,137 (2,42), 2,172 (0,75), 2,220 (1,37), 2,240 (1,39), 2,270 (1,85), 2,327 (0,93), 2,366 (0,84), 2,525 (2,78), 2,567 (2,80), 2,577 (3,33), 2,593 (2,73), 2,616 (4,25), 2,659 (1,70), 2,669 (1,48), 2,710 (0,86), 3,274 (1,26), 3,348 (1,26), 3,362 (1,15), 3,370 (1,19), 3,397 (1,34), 3,406 (1,34), 3,459 (0,97), 3,468 (1,04), 3,495 (1,39), 3,504 (1,34), 3,614 (0,90), 3,638 (3,94), 3,657 (4,08), 3,665 (2,84), 3,683 (2,51), 3,698 (1,81), 3,729 (2,27), 3,749 (3,24), 3,774 (2,60), 3,793 (2,12), 3,825 (0,51), 3,862 (4,19), 4,691 (1,98), 4,700 (2,45), 4,707 (2,60), 4,716 (2,03), 4,748 (2,58), 4,757 (3,02), 4,763 (3,37), 4,772 (2,45),

4,953 (2,95), 4,993 (16,00), 5,011 (10,53), 5,050 (1,98), 5,258 (2,01), 5,384 (2,73), 5,390 (2,80), 5,517 (1,48), 5,944 (0,64), 7,887 (12,65).

Ví dụ 366

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 287 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (142 mg, 373 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 860 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (49,5 mg, 345 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,0 mg (20% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

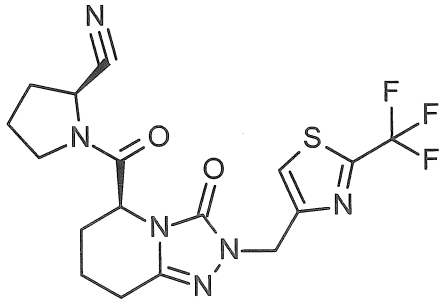
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,37 phút; MS (ESIpos): m /z = 438 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,19), -0,008 (10,41), 0,008 (9,40), 0,146 (1,23), 1,673 (1,94), 1,739 (2,42), 1,972 (1,83), 2,017 (2,39), 2,041 (1,53), 2,051 (1,72), 2,058 (1,90), 2,066 (1,79), 2,086 (1,34), 2,094 (1,49), 2,102 (1,27), 2,327 (1,31), 2,366 (1,34), 2,523 (4,21), 2,566 (3,10), 2,577 (3,84), 2,600 (3,92), 2,612 (5,22), 2,624 (3,02), 2,642 (1,08), 2,654 (1,75), 2,669 (1,94), 2,710 (1,49), 3,457 (1,01), 3,482 (1,16), 3,490 (1,94), 3,501 (1,42), 3,512 (1,49), 3,522 (1,53), 3,535 (1,75), 3,545 (1,94), 3,554 (1,12), 3,577 (1,23), 3,616 (1,31), 3,630 (1,49), 3,650 (0,86), 3,663 (1,08), 3,672 (1,38), 3,687 (2,35), 3,702 (2,01), 3,720 (2,09), 3,735 (2,05), 3,752 (1,60), 3,765 (1,75), 3,785 (1,34), 3,799 (0,82), 3,873 (1,27), 3,909 (0,97), 3,932 (1,31), 3,946 (1,45), 3,961 (0,86), 3,981 (1,31), 3,995 (1,34), 4,010 (0,86), 4,024 (0,75), 4,135 (0,90), 4,150 (0,97), 4,164 (0,97), 4,178 (1,57), 4,191 (1,12), 4,204 (1,01), 4,220 (0,90), 4,807 (5,48), 4,957 (2,50),

4,997 (16,00), 5,008 (8,80), 5,013 (9,10), 5,054 (1,60), 5,255 (1,31), 5,266 (1,34), 5,277 (1,57), 5,286 (1,27), 5,297 (1,01), 5,331 (1,16), 5,338 (1,08), 5,352 (1,27), 5,366 (1,08), 5,377 (1,60), 5,389 (1,72), 5,408 (1,49), 5,429 (0,97), 5,474 (1,16), 5,482 (1,23), 5,496 (0,97), 7,880 (8,13), 7,889 (9,14).

Ví dụ 367

(2S)-1-{[(5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl]carbonyl}pyrolidine-2-carbonitrile



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 144 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (70,8 mg, 187 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (75 µl, 430 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (2S)-pyrolidine-2-carbonitril hydroclorua (22,8 mg, 172 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 20,0 mg (33% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

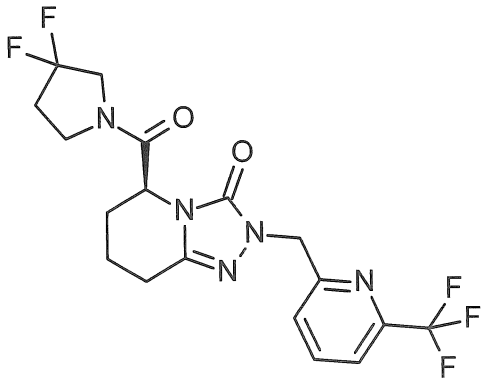
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 427 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,78), -0,008 (6,45), 0,008 (6,32), 0,146 (0,70), 1,245 (0,52), 1,260 (0,70), 1,396 (0,83), 1,665 (1,66), 1,791 (2,18), 1,805 (1,66), 2,048 (6,84), 2,061 (8,33), 2,080 (8,28), 2,096 (4,45), 2,107 (3,27), 2,117 (3,57), 2,138 (3,05), 2,152 (4,23), 2,163 (3,40), 2,178 (1,44), 2,187 (1,92), 2,207 (4,10), 2,219 (1,40), 2,226 (3,88), 2,238 (2,44), 2,246 (1,35), 2,258 (1,96), 2,278 (0,78), 2,328 (1,57), 2,366 (1,61), 2,523 (3,97), 2,574 (3,62), 2,589 (3,10), 2,600 (3,36), 2,614 (2,57), 2,632 (2,40), 2,644 (4,40), 2,657 (2,66), 2,674 (2,27), 2,686 (1,79), 2,710 (1,79), 3,512 (0,39), 3,679 (6,67), 3,696 (13,47), 3,712 (6,63), 4,788 (4,80), 4,799 (5,06), 4,809 (5,84), 4,819 (6,37),

4,824 (5,01), 4,830 (5,32), 4,839 (3,71), 4,964 (1,40), 5,004 (16,00), 5,010 (15,83), 5,051 (1,35), 7,880 (13,34).

Ví dụ 368

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (63,9 mg, 187 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (92,0 mg, 243 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (98 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (32,2 mg, 224 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 35,5 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

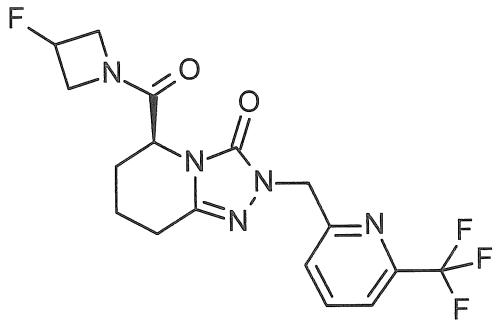
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,90), -0,008 (8,08), 0,008 (7,97), 0,146 (0,87), 1,695 (1,03), 1,753 (1,26), 1,916 (0,49), 1,981 (0,72), 2,037 (1,38), 2,328 (1,10), 2,366 (1,33), 2,384 (0,82), 2,411 (1,00), 2,431 (0,97), 2,570 (2,74), 2,584 (2,10), 2,594 (2,21), 2,609 (2,18), 2,628 (2,23), 2,669 (1,92), 2,710 (1,00), 3,546 (1,15), 3,557 (1,62), 3,566 (1,72), 3,576 (1,05), 3,585 (0,95), 3,678 (1,08), 3,712 (1,28), 3,749 (0,85), 3,783 (1,44), 3,795 (0,95), 3,821 (1,56), 3,840 (0,56), 3,899 (0,54), 3,918 (1,23), 3,944 (0,87), 3,977 (0,41), 4,006 (0,79), 4,049 (0,69), 4,076 (0,41), 4,156 (0,49), 4,188 (0,74), 4,213 (0,67), 4,788 (1,00), 4,803 (1,41), 4,812 (0,97), 4,859 (0,97), 4,874 (1,41), 4,884 (0,95),

5,012 (16,00), 7,404 (3,54), 7,424 (3,67), 7,829 (4,00), 7,848 (4,72), 8,081 (2,38), 8,101 (4,18), 8,121 (2,05).

Ví dụ 369

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (63,9 mg, 187 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (92,0 mg, 243 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (98 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidin hydroclorua (25,0 mg, 224 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. N,N-Diisopropyletylamin (30 µl, 171 µmol) và 3-floazetidine hydroclorua (10,0 mg, 90 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 48,0 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

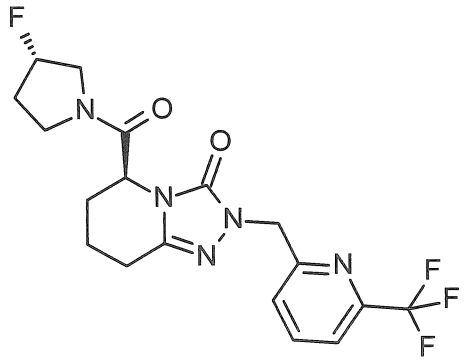
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,67 phút; MS (ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: -0,149 (0,59), -0,008 (5,08), 0,146 (0,62), 1,689 (1,49), 1,699 (2,17), 1,723 (3,40), 1,733 (3,51), 1,989 (2,24), 2,001 (2,24), 2,050 (1,98), 2,073 (2,86), 2,327 (0,73), 2,366 (0,61), 2,559 (2,89), 2,577 (2,84), 2,603 (3,43), 2,617 (5,09), 2,630 (2,65), 2,647 (0,99), 2,660 (1,92), 2,670 (1,45), 2,710 (0,69), 3,910 (0,73), 3,936 (1,52), 3,965 (1,55), 3,997 (1,55), 4,026 (0,88), 4,166 (0,65), 4,180 (0,75), 4,194 (0,62), 4,231 (1,23), 4,245 (1,23), 4,281 (1,49), 4,312 (1,53), 4,344 (0,86), 4,371 (1,52), 4,396 (1,02), 4,431 (0,73), 4,460 (0,93), 4,516 (0,70), 4,530 (0,83), 4,572 (4,49), 4,586 (6,34), 4,598 (4,31), 4,637 (0,69), 4,654 (0,77), 4,688 (0,73), 4,705 (0,73), 4,730 (0,59), 5,015 (16,00), 5,354 (0,97), 5,405 (0,94), 5,497 (0,96), 5,548 (0,96), 6,957 (0,24),

7,086 (0,29), 7,213 (0,26), 7,419 (6,28), 7,439 (6,67), 7,827 (6,31), 7,847 (7,44), 8,079 (3,43), 8,099 (6,16), 8,118 (2,92), 9,029 (0,16), 9,156 (0,19).

Ví dụ 370

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (63,9 mg, 187 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (92,0 mg, 243 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (98 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (28,1 mg, 224 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. N,N-Diisopropyletylamin (30 µl, 171 µmol) và 3-floazetidine hydroclorua (10,0 mg, 90 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,8 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

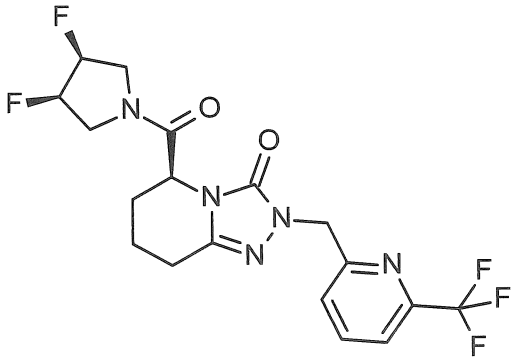
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,69 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,00), -0,008 (8,75), 0,008 (7,10), 0,146 (0,96), 1,751 (2,34), 1,901 (0,50), 1,941 (0,73), 2,006 (0,58), 2,063 (1,27), 2,073 (2,26), 2,086 (1,61), 2,106 (1,76), 2,121 (1,61), 2,271 (0,96), 2,327 (1,27), 2,366 (1,50), 2,524 (2,92), 2,562 (1,84), 2,578 (1,46), 2,588 (1,61), 2,603 (1,34), 2,630 (2,30), 2,670 (1,88), 2,710 (1,42), 3,356 (0,54), 3,377 (0,58), 3,404 (0,61), 3,413 (0,65), 3,476 (0,50), 3,502 (0,73), 3,511 (0,65), 3,616 (0,50), 3,641 (2,34), 3,659 (1,76), 3,684 (1,34), 3,705 (0,88), 3,739 (1,34), 3,758 (1,53), 3,782 (1,34), 3,801 (1,04), 3,867 (2,07), 4,715 (1,04), 4,725 (1,30), 4,732 (1,34), 4,740 (1,00), 4,773 (1,34), 4,782 (1,46), 4,788 (1,73), 4,796 (1,27),

5,008 (16,00), 5,261 (1,00), 5,384 (1,34), 5,392 (1,34), 5,514 (0,77), 7,405 (3,84), 7,425 (4,14), 7,828 (4,37), 7,848 (5,06), 8,081 (2,76), 8,101 (4,95), 8,121 (2,34).

Ví dụ 371

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (63,9 mg, 187 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (92,0 mg, 243 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (98 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (32,2 mg, 224 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 35,4 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

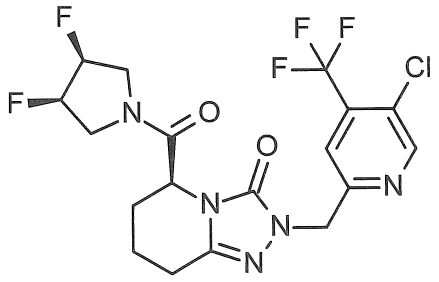
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,151 (0,30), -0,010 (2,83), 0,006 (2,53), 0,144 (0,31), 1,680 (0,68), 1,757 (16,00), 1,994 (0,65), 2,041 (1,03), 2,072 (3,14), 2,084 (0,76), 2,327 (0,35), 2,365 (0,46), 2,560 (0,94), 2,575 (0,99), 2,586 (1,23), 2,597 (0,93), 2,612 (1,29), 2,624 (1,74), 2,637 (1,02), 2,668 (0,83), 2,709 (0,47), 3,461 (0,31), 3,496 (0,66), 3,518 (0,57), 3,527 (0,57), 3,551 (0,57), 3,581 (0,40), 3,624 (0,44), 3,638 (0,51), 3,679 (0,48), 3,694 (0,89), 3,709 (0,66), 3,727 (0,71), 3,741 (0,69), 3,760 (0,58), 3,772 (0,56), 3,876 (0,42), 3,938 (0,41), 3,952 (0,47), 3,988 (0,46), 4,002 (0,46), 4,180 (0,57), 4,207 (0,37), 4,611 (2,51), 4,833 (2,42), 5,010 (9,06), 5,276 (0,52), 5,409 (0,53), 5,457 (0,44),

7,401 (2,26), 7,421 (2,43), 7,827 (2,30), 7,846 (2,69), 8,081 (1,33), 8,100 (2,38), 8,120 (1,12).

Ví dụ 372

(5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



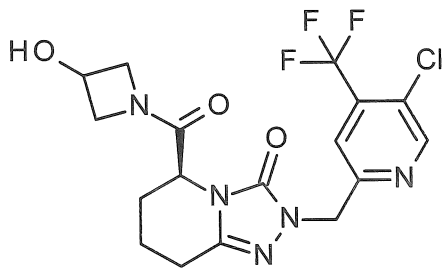
Axit (5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (70,0 mg, 186 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,6 mg, 242 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (97 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (32,0 mg, 223 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 53,4 mg (62% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,51 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,41), -0,008 (3,04), 0,008 (3,60), 1,175 (0,45), 1,669 (1,31), 1,737 (1,59), 1,988 (1,92), 2,028 (1,81), 2,073 (10,98), 2,327 (1,40), 2,366 (0,71), 2,569 (2,50), 2,579 (1,72), 2,593 (2,39), 2,607 (3,34), 2,619 (1,90), 2,649 (1,21), 2,670 (1,51), 2,690 (1,53), 2,710 (0,73), 3,490 (1,03), 3,512 (1,31), 3,554 (0,93), 3,616 (0,86), 3,629 (0,95), 3,672 (1,55), 3,685 (1,90), 3,705 (1,36), 3,719 (1,42), 3,750 (1,21), 3,771 (0,95), 3,869 (0,88), 3,930 (0,90), 3,943 (0,99), 3,979 (0,97), 3,993 (0,84), 4,008 (0,60), 4,021 (0,67), 4,147 (0,67), 4,173 (1,01), 4,187 (0,75), 4,200 (0,62), 4,215 (0,65), 4,810 (2,63), 4,825 (3,36), 4,835 (2,28), 5,040 (16,00), 5,274 (1,01), 5,351 (0,82), 5,388 (1,03), 5,455 (0,82), 7,718 (9,09), 8,901 (8,66).

Ví dụ 373

(5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



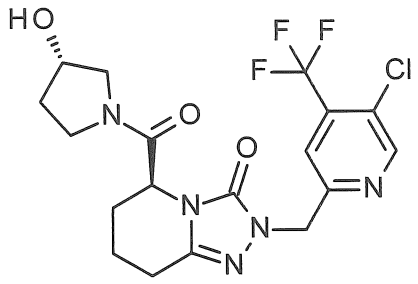
Axit (5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (70,0 mg, 186 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,6 mg, 242 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (97 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (24,4 mg, 223 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,0 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,32), -0,008 (11,98), 0,008 (10,40), 0,146 (1,38), 1,725 (2,70), 1,919 (1,25), 1,953 (2,77), 2,005 (1,78), 2,015 (1,98), 2,327 (2,50), 2,366 (2,44), 2,523 (9,02), 2,569 (2,30), 2,581 (2,57), 2,594 (4,48), 2,606 (2,44), 2,624 (1,12), 2,636 (1,65), 2,669 (2,63), 2,710 (2,57), 3,606 (1,65), 3,627 (2,90), 3,652 (1,65), 3,663 (1,51), 3,934 (1,65), 3,947 (1,98), 4,021 (2,44), 4,042 (3,29), 4,066 (1,45), 4,091 (1,25), 4,107 (1,58), 4,131 (1,25), 4,349 (1,19), 4,366 (2,04), 4,386 (1,51), 4,495 (4,08), 4,509 (4,48), 4,531 (4,67), 4,546 (4,41), 5,037 (16,00), 5,802 (4,94), 7,731 (14,22), 8,898 (5,99).

Ví dụ 374

(5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



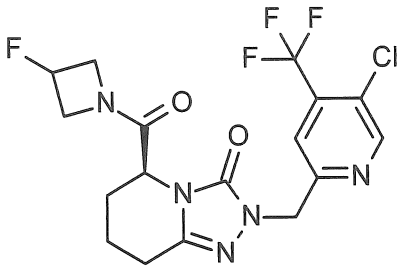
Axit (5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (70,0 mg, 186 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,6 mg, 242 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (97 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (27,6 mg, 223 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 47,2 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,22 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,73), -0,008 (6,82), 0,008 (5,51), 0,146 (0,70), 1,406 (0,61), 1,739 (3,21), 1,848 (1,56), 1,858 (2,05), 1,879 (2,11), 1,973 (2,36), 1,983 (2,48), 1,995 (3,00), 2,006 (3,18), 2,017 (2,69), 2,068 (1,68), 2,327 (1,38), 2,366 (1,01), 2,523 (5,84), 2,605 (4,10), 2,647 (1,71), 2,669 (1,65), 2,709 (1,13), 2,874 (0,92), 3,201 (1,01), 3,232 (1,44), 3,342 (2,63), 3,368 (3,24), 3,386 (2,36), 3,421 (0,92), 3,431 (0,89), 3,453 (1,62), 3,482 (1,53), 3,549 (1,25), 3,564 (2,17), 3,573 (2,39), 3,588 (1,71), 3,654 (1,96), 3,680 (1,47), 3,697 (0,49), 3,755 (0,92), 4,268 (1,99), 4,360 (2,02), 4,704 (1,16), 4,713 (1,25), 4,720 (1,44), 4,727 (1,10), 4,756 (2,23), 4,762 (1,87), 4,826 (1,22), 4,953 (4,10), 4,961 (3,46), 5,034 (16,00), 5,073 (5,54), 5,082 (5,38), 7,714 (6,70), 7,720 (8,08), 8,902 (11,96).

Ví dụ 375

(5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



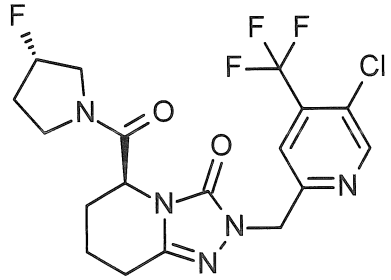
Axit (5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (70,0 mg, 186 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,6 mg, 242 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (97 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (24,9 mg, 223 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,0 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,41 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,64), -0,008 (6,01), 0,008 (5,20), 0,146 (0,71), 1,691 (1,93), 1,715 (3,51), 1,970 (1,70), 2,038 (1,49), 2,327 (1,08), 2,366 (0,53), 2,560 (2,77), 2,585 (3,14), 2,598 (4,47), 2,612 (2,34), 2,628 (0,96), 2,641 (1,56), 2,669 (1,24), 2,710 (0,66), 3,908 (0,99), 3,937 (1,21), 3,999 (1,08), 4,174 (0,64), 4,211 (1,05), 4,226 (1,12), 4,259 (1,10), 4,278 (1,21), 4,305 (1,15), 4,335 (0,64), 4,365 (1,17), 4,392 (0,76), 4,431 (0,57), 4,455 (0,71), 4,522 (0,64), 4,557 (2,73), 4,569 (4,40), 4,581 (2,84), 4,639 (0,60), 4,677 (0,60), 5,044 (16,00), 5,355 (0,71), 5,402 (0,73), 5,498 (0,76), 5,546 (0,76), 7,737 (10,15), 8,891 (4,17), 8,902 (4,15).

Ví dụ 376

(5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



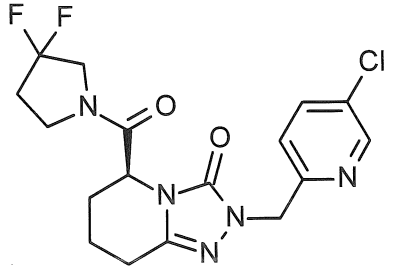
Axit (5S)-2-{[5-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (70,0 mg, 186 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,6 mg, 242 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (97 µl, 560 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (28,0 mg, 223 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 50,3 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,07), -0,008 (10,68), 0,008 (7,72), 0,146 (1,11), 1,736 (2,73), 1,929 (0,59), 2,006 (2,25), 2,017 (2,00), 2,073 (4,25), 2,087 (2,03), 2,106 (2,07), 2,137 (1,59), 2,255 (1,15), 2,327 (1,59), 2,366 (1,22), 2,523 (5,73), 2,567 (2,44), 2,583 (1,81), 2,597 (2,11), 2,608 (3,55), 2,620 (2,18), 2,650 (1,33), 2,665 (1,81), 2,670 (1,92), 2,709 (1,33), 3,352 (1,37), 3,371 (1,33), 3,398 (1,00), 3,468 (0,67), 3,495 (1,18), 3,504 (1,22), 3,525 (1,52), 3,554 (1,37), 3,593 (1,92), 3,628 (1,26), 3,652 (1,63), 3,686 (1,15), 3,725 (1,22), 3,747 (1,52), 3,776 (1,29), 3,856 (1,66), 3,920 (0,55), 3,943 (1,03), 3,985 (0,52), 4,009 (0,55), 4,705 (0,85), 4,714 (0,96), 4,721 (1,03), 4,730 (0,78), 4,764 (1,07), 4,779 (1,22), 4,788 (0,92), 4,833 (0,78), 4,846 (1,26), 4,856 (0,74), 4,869 (0,85), 4,884 (1,03), 4,893 (0,81), 5,039 (16,00), 5,258 (1,07), 5,349 (0,70), 5,389 (1,18), 5,481 (0,63), 5,515 (0,63), 7,717 (8,46), 8,903 (7,94).

Ví dụ 377

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 324 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và

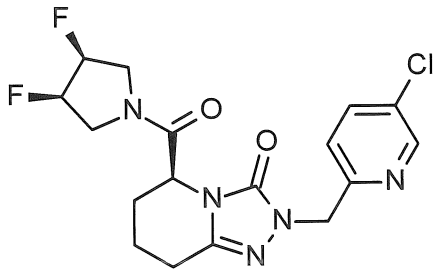
HBTU (160 mg, 421 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 970 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (55,8 mg, 389 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. N,N-Diisopropyletylamin (170 µl, 970 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 47,0 mg (36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,69), -0,008 (5,97), 0,008 (5,29), 0,146 (0,69), 1,248 (1,05), 1,265 (1,41), 1,284 (0,90), 1,411 (1,30), 1,699 (1,41), 1,714 (1,52), 1,727 (1,81), 1,917 (0,69), 1,981 (1,63), 1,992 (1,52), 2,021 (1,70), 2,049 (1,23), 2,065 (1,34), 2,074 (1,38), 2,086 (1,12), 2,093 (1,05), 2,328 (1,19), 2,366 (1,67), 2,381 (1,01), 2,411 (1,27), 2,430 (1,27), 2,452 (0,98), 2,569 (4,05), 2,578 (3,08), 2,593 (3,62), 2,608 (3,80), 2,620 (1,85), 2,651 (1,09), 2,665 (1,34), 2,670 (1,38), 2,710 (1,34), 3,538 (1,88), 3,556 (2,82), 3,570 (1,52), 3,577 (1,48), 3,640 (0,51), 3,672 (1,52), 3,705 (1,74), 3,740 (1,38), 3,774 (2,28), 3,791 (1,30), 3,808 (2,14), 3,817 (1,85), 3,835 (0,94), 3,894 (0,83), 3,912 (1,77), 3,931 (0,98), 3,938 (1,27), 3,957 (0,58), 3,973 (0,51), 4,001 (1,09), 4,030 (0,76), 4,044 (1,01), 4,072 (0,62), 4,148 (0,65), 4,180 (0,94), 4,204 (0,94), 4,234 (0,43), 4,761 (1,41), 4,776 (1,92), 4,786 (1,41), 4,836 (1,45), 4,852 (1,92), 4,861 (1,48), 4,914 (16,00), 4,947 (0,47), 4,955 (0,76), 7,199 (6,12), 7,220 (6,66), 7,914 (4,38), 7,920 (4,52), 7,935 (4,24), 7,941 (4,34), 8,572 (5,39), 8,578 (5,29).

<u>Ví dụ 378</u>

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 324 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và

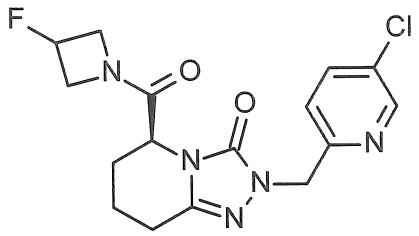
HBTU (160 mg, 421 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 970 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (55,8 mg, 389 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 10,0 mg (8% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,28), 0,008 (1,25), 1,656 (0,94), 1,669 (1,15), 1,682 (1,23), 1,692 (1,08), 1,707 (0,89), 1,718 (1,18), 1,729 (1,39), 1,740 (1,56), 1,753 (1,30), 1,936 (0,50), 1,943 (0,52), 1,978 (1,16), 1,986 (1,06), 2,000 (0,81), 2,021 (1,50), 2,045 (0,97), 2,055 (1,06), 2,063 (1,17), 2,073 (2,34), 2,090 (0,84), 2,098 (0,92), 2,106 (0,78), 2,582 (1,56), 2,596 (2,30), 2,608 (3,05), 2,620 (1,71), 2,639 (0,60), 2,650 (0,98), 2,663 (0,53), 3,322 (2,23), 3,449 (0,59), 3,459 (0,81), 3,468 (0,57), 3,483 (0,84), 3,493 (1,38), 3,502 (1,01), 3,514 (1,18), 3,524 (1,17), 3,535 (1,04), 3,547 (1,13), 3,555 (0,73), 3,568 (0,60), 3,578 (0,81), 3,588 (0,54), 3,619 (0,83), 3,633 (0,93), 3,652 (0,59), 3,666 (0,67), 3,674 (0,91), 3,688 (1,62), 3,701 (1,11), 3,707 (1,12), 3,722 (1,44), 3,736 (1,26), 3,753 (1,04), 3,765 (1,10), 3,786 (0,86), 3,799 (0,54), 3,852 (0,50), 3,864 (0,63), 3,871 (0,79), 3,900 (0,51), 3,907 (0,56), 3,912 (0,56), 3,919 (0,49), 3,934 (0,75), 3,947 (0,88), 3,962 (0,53), 3,977 (0,62), 3,984 (0,83), 3,997 (0,85), 4,012 (0,55), 4,026 (0,49), 4,133 (0,53), 4,148 (0,61), 4,162 (0,58), 4,175 (0,98), 4,189 (0,67), 4,202 (0,59), 4,217 (0,54), 4,798 (2,25), 4,811 (3,22), 4,821 (2,12), 4,870 (0,57), 4,911 (16,00), 4,958 (0,47), 5,256 (0,79), 5,265 (0,86), 5,276 (0,95), 5,287 (0,84), 5,299 (0,55), 5,314 (0,65), 5,322 (0,61), 5,329 (0,68), 5,338 (0,66), 5,344 (0,62), 5,353 (0,76), 5,366 (0,68), 5,381 (0,83), 5,388 (1,01), 5,398 (0,80), 5,408 (0,91), 5,418 (0,84), 5,429 (0,64), 5,443 (0,61), 5,451 (0,67), 5,457 (0,67), 5,465 (0,71), 5,475 (0,66), 5,482 (0,62), 5,495 (0,55), 7,197 (3,48), 7,200 (3,78), 7,218 (3,76), 7,220 (4,05), 7,912 (2,52), 7,915 (3,07), 7,918 (2,95), 7,921 (2,92), 7,933 (2,46), 7,935 (2,96), 7,939 (2,85), 7,941 (2,78), 8,215 (0,62), 8,571 (3,84), 8,573 (3,84), 8,577 (3,84).

Ví dụ 379

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



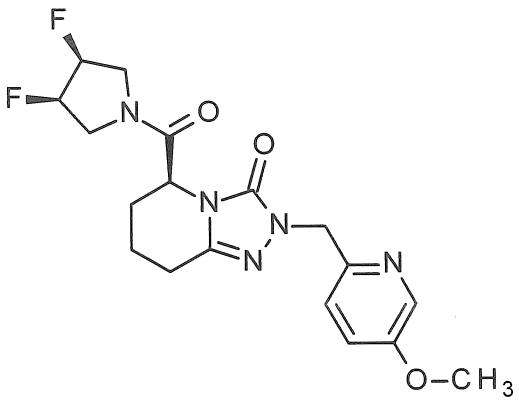
Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 324 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (160 mg, 421 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 970 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (43,4 mg, 389 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 11). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,00 mg (1% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,02), -0,008 (8,51), 0,008 (5,75), 0,146 (0,64), 1,722 (4,09), 1,969 (2,04), 2,029 (1,71), 2,040 (1,76), 2,328 (1,76), 2,366 (1,97), 2,564 (3,17), 2,584 (3,86), 2,598 (4,65), 2,611 (2,35), 2,626 (0,92), 2,640 (1,46), 2,653 (0,72), 2,670 (0,82), 2,710 (0,66), 3,904 (0,77), 3,929 (1,38), 3,957 (1,30), 3,990 (1,33), 4,017 (0,77), 4,159 (0,69), 4,173 (0,77), 4,237 (1,15), 4,287 (1,38), 4,316 (1,20), 4,343 (0,84), 4,368 (1,35), 4,397 (0,95), 4,432 (0,74), 4,459 (0,89), 4,513 (0,87), 4,559 (4,75), 4,647 (0,74), 4,683 (0,69), 4,700 (0,69), 4,724 (0,54), 4,915 (16,00), 5,356 (0,84), 5,404 (0,87), 5,499 (0,84), 5,546 (0,84), 7,212 (7,00), 7,234 (7,44), 7,912 (3,55), 7,918 (3,65), 7,933 (3,35), 7,938 (3,35), 8,571 (3,40).

Ví dụ 380

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



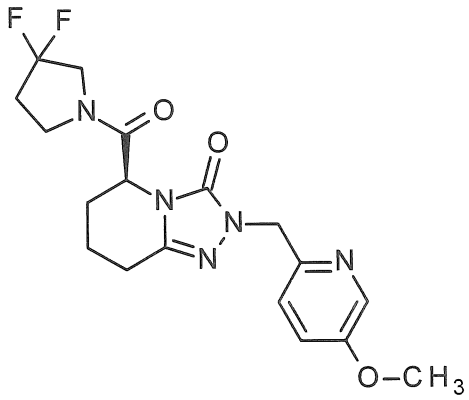
Axit (5S)-2-[(5-Metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 148 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (72,9 mg, 192 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (77 µl, 440 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (25,5 mg, 177 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 11,0 mg (19% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,15 phút; MS (ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (1,72), 1,679 (0,66), 1,720 (0,83), 1,732 (0,84), 1,742 (0,80), 1,968 (0,60), 2,011 (0,73), 2,037 (0,49), 2,047 (0,54), 2,055 (0,57), 2,062 (0,53), 2,071 (0,45), 2,089 (0,43), 2,559 (1,35), 2,569 (0,98), 2,583 (1,23), 2,595 (1,50), 2,607 (0,84), 2,637 (0,50), 3,491 (0,61), 3,501 (0,46), 3,514 (0,51), 3,523 (0,51), 3,535 (0,51), 3,546 (0,56), 3,619 (0,41), 3,632 (0,45), 3,674 (0,46), 3,688 (0,77), 3,704 (0,64), 3,721 (0,66), 3,736 (0,72), 3,754 (0,65), 3,766 (0,66), 3,787 (0,68), 3,810 (16,00), 3,871 (0,41), 3,947 (0,42), 3,983 (0,41), 4,178 (0,46), 4,787 (1,48), 4,797 (1,73), 4,827 (6,88), 5,256 (0,42), 5,267 (0,43), 5,277 (0,49), 5,287 (0,41), 5,378 (0,46), 5,388 (0,53), 5,409 (0,46), 5,418 (0,41), 7,102 (1,50), 7,106 (1,54), 7,124 (1,77), 7,128 (1,82), 7,353 (1,37), 7,357 (1,33), 7,375 (1,17), 7,379 (1,11), 8,209 (1,99), 8,216 (1,83).

Ví dụ 381

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



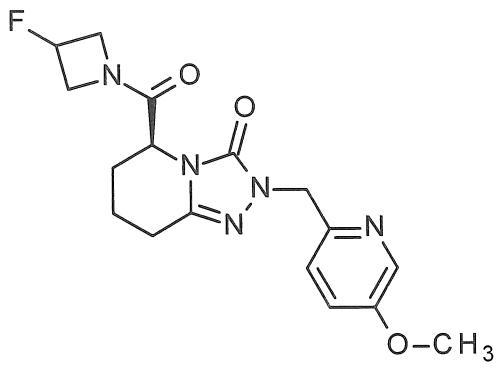
Axit (5S)-2-[(5-Metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 148 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (72,9 mg, 192 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (77 µl, 440 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (25,5 mg, 177 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 14,0 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,57 phút; MS (ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: -0,008 (0,99), 0,008 (0,92), 1,675 (0,28), 1,722 (0,51), 1,914 (0,21), 1,981 (0,48), 1,998 (0,36), 2,015 (0,40), 2,031 (0,33), 2,042 (0,30), 2,051 (0,30), 2,057 (0,31), 2,067 (0,31), 2,073 (0,49), 2,085 (0,24), 2,093 (0,21), 2,366 (0,24), 2,382 (0,26), 2,412 (0,29), 2,432 (0,29), 2,452 (0,21), 2,566 (0,80), 2,580 (0,84), 2,597 (0,86), 2,608 (0,55), 2,626 (0,19), 2,639 (0,26), 2,670 (0,19), 2,710 (0,18), 2,893 (0,51), 3,540 (0,40), 3,552 (0,54), 3,560 (0,59), 3,571 (0,34), 3,579 (0,31), 3,673 (0,37), 3,706 (0,40), 3,742 (0,32), 3,774 (0,51), 3,790 (0,33), 3,810 (16,00), 3,835 (0,26), 3,897 (0,20), 3,916 (0,41), 3,935 (0,23), 3,942 (0,29), 4,002 (0,25), 4,031 (0,18), 4,043 (0,23), 4,180 (0,24), 4,207 (0,23), 4,748 (0,34), 4,757 (0,39), 4,763 (0,47), 4,772 (0,33), 4,787 (0,21), 4,827 (3,23), 4,831 (3,75), 4,849 (0,40), 4,871 (0,23), 7,106 (1,41), 7,127 (1,69), 7,352 (1,06), 7,359 (1,08), 7,373 (0,91), 7,381 (0,93), 8,209 (1,75), 8,217 (1,73).

Ví dụ 382

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



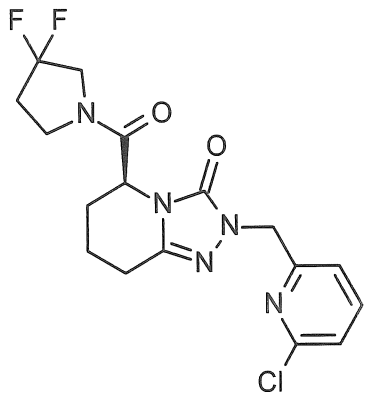
Axit (5S)-2-[(5-Metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 148 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (72,9 mg, 192 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (77 µl, 440 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (19,8 mg, 177 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 14,0 mg (26% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: -0,149 (0,34), -0,008 (3,04), 0,008 (2,32), 0,146 (0,30), 1,720 (1,27), 1,960 (0,60), 2,021 (0,51), 2,032 (0,53), 2,327 (0,48), 2,366 (0,51), 2,523 (1,43), 2,572 (1,15), 2,585 (1,45), 2,598 (0,71), 2,614 (0,27), 2,627 (0,42), 2,641 (0,18), 2,670 (0,46), 2,710 (0,44), 3,809 (16,00), 3,901 (0,21), 3,928 (0,41), 3,956 (0,41), 3,988 (0,46), 4,017 (0,23), 4,157 (0,18), 4,172 (0,21), 4,223 (0,32), 4,239 (0,34), 4,252 (0,30), 4,274 (0,35), 4,305 (0,37), 4,340 (0,21), 4,368 (0,39), 4,395 (0,25), 4,430 (0,18), 4,457 (0,25), 4,534 (0,90), 4,545 (1,45), 4,559 (0,88), 4,577 (0,23), 4,648 (0,21), 4,676 (0,19), 4,701 (0,19), 4,831 (5,32), 5,357 (0,25), 5,405 (0,27), 5,500 (0,25), 5,547 (0,25), 7,118 (2,30), 7,140 (2,76), 7,350 (1,17), 7,358 (1,15), 7,372 (0,97), 7,379 (0,99), 8,210 (1,66).

Ví dụ 383

(5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



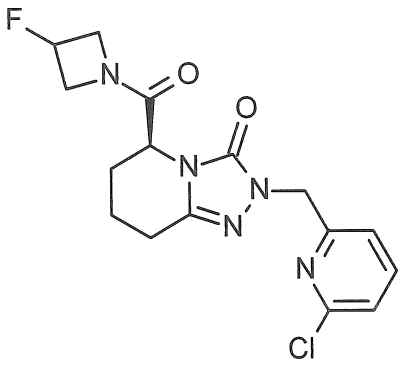
Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (62,9 mg, 204 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (100 mg, 265 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 610 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (35,1 mg, 244 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 52,6 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,19), -0,008 (10,77), 0,008 (8,41), 0,146 (1,17), 1,483 (6,37), 1,687 (1,00), 1,746 (1,22), 1,980 (0,72), 2,028 (1,32), 2,056 (0,97), 2,072 (1,69), 2,082 (0,85), 2,327 (1,17), 2,366 (1,07), 2,382 (0,85), 2,411 (1,02), 2,430 (0,97), 2,452 (0,80), 2,523 (4,21), 2,566 (2,51), 2,580 (2,14), 2,591 (2,49), 2,605 (2,71), 2,620 (2,34), 2,632 (1,29), 2,665 (1,44), 2,670 (1,47), 2,710 (0,85), 3,541 (1,24), 3,553 (1,74), 3,562 (1,84), 3,572 (1,07), 3,581 (0,97), 3,674 (1,12), 3,707 (1,32), 3,744 (0,87), 3,778 (1,47), 3,791 (0,95), 3,799 (0,82), 3,811 (1,59), 3,836 (0,62), 3,896 (0,60), 3,915 (1,27), 3,941 (0,90), 3,960 (0,42), 4,000 (0,77), 4,030 (0,50), 4,043 (0,72), 4,072 (0,45), 4,153 (0,42), 4,182 (0,72), 4,208 (0,67), 4,776 (1,00), 4,791 (1,37), 4,801 (1,02), 4,848 (1,09), 4,864 (1,52), 4,873 (1,19), 4,892 (16,00), 7,134 (4,18), 7,153 (4,45), 7,433 (3,76), 7,453 (4,18), 7,840 (3,04), 7,860 (5,42), 7,879 (2,69).

Ví dụ 384

(5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



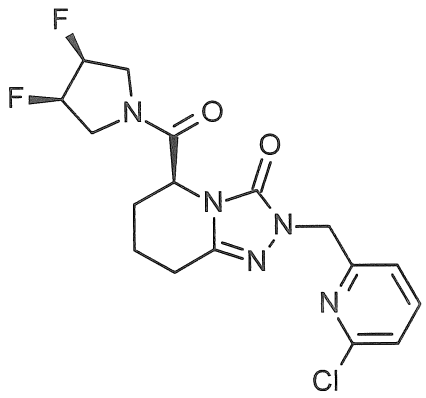
Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (62,9 mg, 204 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (100 mg, 265 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 610 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidin hydroclorua (27,3 mg, 244 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,5 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,89), -0,008 (16,00), 0,008 (15,16), 0,146 (1,89), 1,722 (3,70), 1,980 (2,17), 2,044 (1,96), 2,327 (1,75), 2,366 (1,26), 2,574 (3,42), 2,597 (4,33), 2,611 (5,03), 2,625 (2,59), 2,653 (1,68), 2,670 (2,52), 2,710 (1,33), 3,904 (0,84), 3,932 (1,61), 3,962 (1,54), 3,993 (1,54), 4,019 (0,98), 4,175 (0,84), 4,280 (1,33), 4,308 (1,40), 4,368 (1,47), 4,427 (0,77), 4,456 (0,98), 4,559 (4,75), 4,574 (6,57), 4,585 (4,96), 4,652 (0,84), 4,686 (0,77), 4,705 (0,77), 4,893 (15,02), 4,898 (15,09), 5,355 (0,98), 5,405 (0,91), 5,497 (0,98), 5,549 (0,91), 7,150 (4,61), 7,169 (4,89), 7,433 (5,66), 7,452 (6,29), 7,839 (3,42), 7,858 (6,50), 7,877 (3,14).

Ví dụ 385

(5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



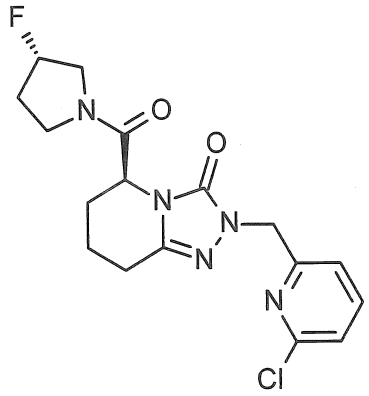
Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (62,9 mg, 204 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (100 mg, 265 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 610 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (35,1 mg, 244 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 60,4 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,17 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,90), -0,008 (7,33), 0,008 (6,93), 0,146 (0,97), 1,677 (1,17), 1,747 (1,40), 1,988 (1,07), 2,029 (1,43), 2,073 (5,97), 2,105 (0,87), 2,327 (0,83), 2,366 (0,83), 2,523 (2,77), 2,558 (1,87), 2,573 (1,70), 2,584 (2,30), 2,608 (2,33), 2,619 (3,17), 2,631 (1,77), 2,665 (1,30), 2,670 (1,30), 2,710 (0,97), 3,458 (0,60), 3,493 (1,23), 3,503 (0,90), 3,516 (1,00), 3,524 (1,00), 3,538 (0,97), 3,548 (1,03), 3,579 (0,77), 3,622 (0,80), 3,635 (0,97), 3,654 (0,63), 3,676 (0,90), 3,691 (1,57), 3,707 (1,33), 3,725 (1,20), 3,738 (1,17), 3,757 (1,00), 3,770 (1,03), 3,789 (0,67), 3,804 (0,57), 3,875 (0,77), 3,915 (0,57), 3,934 (0,77), 3,946 (0,87), 3,961 (0,53), 3,983 (0,80), 3,998 (0,83), 4,011 (0,53), 4,026 (0,50), 4,136 (0,53), 4,151 (0,60), 4,165 (0,67), 4,179 (0,97), 4,193 (0,70), 4,206 (0,60), 4,220 (0,53), 4,824 (3,23), 4,891 (16,00), 5,266 (0,83), 5,276 (0,90), 5,288 (0,83), 5,299 (0,53), 5,314 (0,67), 5,353 (0,80), 5,390 (0,97), 5,409 (0,93), 5,419 (0,87), 5,430 (0,63), 5,452 (0,70), 7,134 (3,47), 7,153 (3,70), 7,433 (4,50), 7,453 (5,13), 7,838 (2,67), 7,842 (2,93), 7,858 (4,63), 7,861 (5,10), 7,878 (2,37), 7,881 (2,57).

Ví dụ 386

(5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



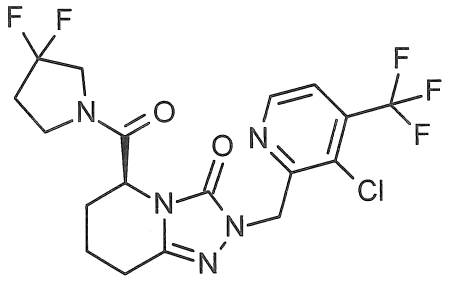
Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (62,9 mg, 204 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (100 mg, 265 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 610 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (30,7 mg, 244 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (38 mg, 102 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (18 µl, 102 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 53,3 mg (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,48), -0,008 (4,53), 0,008 (3,45), 0,146 (0,46), 1,747 (2,81), 1,890 (0,58), 1,932 (0,79), 1,968 (0,40), 2,005 (0,79), 2,041 (1,27), 2,073 (2,00), 2,090 (1,79), 2,108 (2,12), 2,139 (1,47), 2,222 (0,79), 2,270 (1,06), 2,327 (0,58), 2,366 (0,46), 2,560 (1,85), 2,575 (1,52), 2,584 (1,79), 2,602 (1,62), 2,622 (2,47), 2,665 (1,25), 2,710 (0,42), 3,278 (0,71), 3,333 (1,04), 3,352 (0,58), 3,365 (0,62), 3,374 (0,66), 3,401 (0,71), 3,409 (0,73), 3,462 (0,56), 3,471 (0,58), 3,498 (0,79), 3,507 (0,73), 3,613 (0,54), 3,638 (2,72), 3,656 (2,06), 3,682 (1,33), 3,701 (1,02), 3,733 (1,35), 3,753 (1,75), 3,774 (1,45), 3,795 (1,18), 3,863 (2,43), 4,706 (1,23), 4,716 (1,66), 4,722 (1,47), 4,732 (1,14), 4,763 (1,47), 4,772 (1,70), 4,778 (1,85), 4,787 (1,37), 4,888 (16,00), 5,260 (1,14), 5,383 (1,50), 5,390 (1,54), 5,514 (0,83), 6,519 (0,96), 7,135 (4,61), 7,154 (4,90), 7,433 (4,78), 7,453 (5,32), 7,841 (3,97), 7,860 (7,07), 7,879 (3,45).

Ví dụ 387

(5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



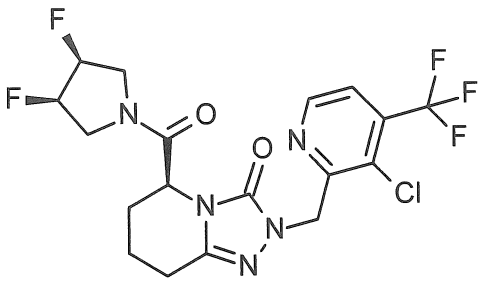
Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (47,0 mg, 125 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (61,5 mg, 162 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (65 µl, 370 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (21,5 mg, 150 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 18,5 mg (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,17), 0,008 (8,40), 0,146 (1,07), 1,711 (4,48), 1,978 (2,57), 2,328 (2,38), 2,366 (2,47), 2,576 (5,46), 2,589 (6,16), 2,603 (3,31), 2,631 (1,54), 2,670 (2,05), 2,710 (1,91), 3,533 (3,17), 3,552 (5,22), 3,573 (2,47), 3,671 (2,33), 3,705 (2,61), 3,736 (2,01), 3,769 (3,27), 3,802 (2,61), 3,813 (2,57), 3,832 (1,73), 3,911 (2,47), 3,939 (1,77), 3,997 (1,73), 4,039 (1,45), 4,143 (1,03), 4,176 (1,45), 4,201 (1,59), 4,769 (2,89), 4,847 (2,71), 4,858 (2,15), 5,104 (3,50), 5,144 (13,62), 5,166 (16,00), 5,207 (3,64), 7,844 (10,78), 7,856 (10,87), 8,735 (9,19), 8,748 (9,00).

Ví dụ 388

(5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 133 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml), và HBTU (65,4 mg, 173 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (69 µl, 400 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (22,9 mg, 159 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,0 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

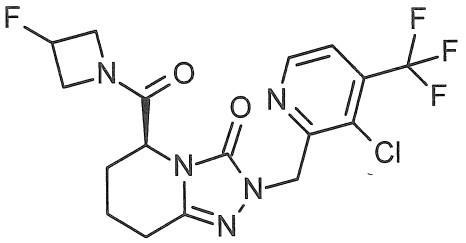
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,23), -0,008 (15,35), 0,008 (9,72), 0,146 (1,36), 1,703 (5,38), 1,715 (5,89), 1,725 (5,77), 1,917 (1,30), 1,958 (2,85), 1,996 (2,91), 2,008 (2,91), 2,040 (2,59), 2,049 (2,79), 2,057 (2,91), 2,065 (2,85), 2,073 (3,50), 2,084 (2,07), 2,092 (2,20), 2,100 (1,94), 2,327 (2,01), 2,332 (1,49), 2,366 (2,20), 2,519 (13,80), 2,524 (12,89), 2,565 (5,51), 2,578 (6,41), 2,589 (8,16), 2,602 (4,66), 2,619 (1,88), 2,632 (2,66), 2,665 (1,94), 2,670 (2,46), 2,674 (1,81), 2,710 (2,46), 3,456 (1,49), 3,490 (2,91), 3,499 (2,07), 3,511 (2,66), 3,520 (2,79), 3,530 (2,40), 3,545 (2,33), 3,562 (1,43), 3,573 (1,88), 3,583 (1,30), 3,616 (2,01), 3,630 (2,20), 3,649 (1,49), 3,663 (1,75), 3,672 (2,40), 3,685 (3,50), 3,695 (2,91), 3,705 (2,66), 3,717 (3,50), 3,731 (2,59), 3,747 (2,59), 3,759 (2,46), 3,780 (2,07), 3,793 (1,30), 3,869 (2,01), 3,905 (1,43), 3,931 (1,88), 3,945 (2,14), 3,959 (1,43), 3,980 (2,20), 3,994 (2,14), 4,009 (1,36), 4,023 (1,23), 4,128 (1,36), 4,143 (1,62), 4,156 (1,49), 4,170 (2,53), 4,184 (1,68), 4,197 (1,49), 4,212 (1,36), 4,791 (6,87), 4,801 (8,10), 4,807 (8,74), 4,816 (6,35), 5,101 (4,28), 5,142 (15,35), 5,146 (14,77), 5,157 (12,96), 5,172 (12,50), 5,198 (2,01), 5,213 (3,95), 5,254 (2,07), 5,262 (2,14), 5,273 (2,46), 5,284 (2,01), 5,297 (1,49), 5,311 (1,68), 5,326 (1,75), 5,335 (1,75), 5,350 (2,07), 5,364 (1,94), 5,387 (2,59), 5,406 (2,33), 5,415 (2,07), 5,426 (1,62), 5,440 (1,55), 5,449

(1,75), 5,463 (1,75), 5,472 (1,68), 5,493 (1,43), 7,844 (15,74), 7,856 (16,00), 8,735 (10,62), 8,748 (10,11).

Ví dụ 389

(5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



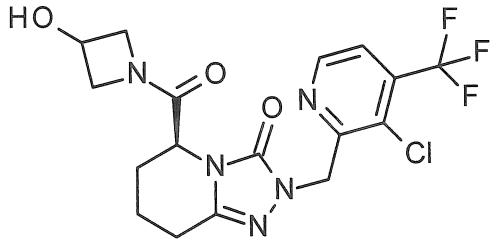
Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 133 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml), và HBTU (65,4 mg, 173 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (69 µl, 400 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidin hydroclorua (17,8 mg, 159 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 30,0 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,30 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,41), 0,008 (1,30), 1,721 (4,73), 1,934 (1,28), 1,946 (1,80), 1,957 (1,88), 1,967 (1,75), 1,979 (1,27), 1,991 (0,90), 2,008 (1,32), 2,026 (1,85), 2,044 (1,66), 2,063 (1,20), 2,073 (0,76), 2,080 (0,64), 2,524 (1,40), 2,572 (3,52), 2,586 (5,17), 2,599 (2,48), 2,614 (0,89), 2,628 (1,52), 2,642 (0,62), 3,895 (0,63), 3,923 (1,28), 3,953 (1,26), 3,985 (1,30), 4,012 (0,73), 4,155 (0,55), 4,169 (0,62), 4,184 (0,51), 4,234 (0,97), 4,286 (1,22), 4,314 (1,22), 4,348 (0,73), 4,368 (1,16), 4,389 (0,84), 4,426 (0,57), 4,453 (0,76), 4,509 (0,60), 4,526 (2,15), 4,537 (3,77), 4,551 (3,73), 4,561 (2,07), 4,576 (0,70), 4,604 (0,47), 4,620 (0,56), 4,635 (0,63), 4,646 (0,55), 4,662 (0,58), 4,671 (0,59), 4,686 (0,62), 4,699 (0,55), 4,713 (0,49), 5,118 (1,66), 5,159 (16,00), 5,171 (5,56), 5,213 (0,81), 5,355 (0,81), 5,370 (0,60), 5,381 (0,64), 5,389 (0,73), 5,396 (0,82), 5,497 (0,78), 5,505 (0,70), 5,512 (0,62), 5,532 (0,71), 5,539 (0,81), 7,845 (8,15), 7,857 (8,51), 8,722 (2,50), 8,734 (4,62), 8,747 (2,37).

Ví dụ 390

(5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



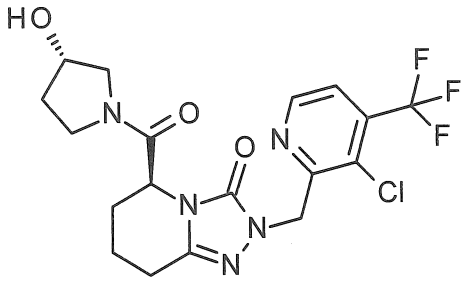
Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 133 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml), và HBTU (65,4 mg, 173 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (69 µl, 400 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (17,4 mg, 159 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 26,0 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,11 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,15), 0,008 (8,71), 0,146 (1,10), 1,706 (7,23), 1,719 (7,18), 1,903 (2,41), 1,915 (2,47), 1,938 (4,55), 1,989 (2,30), 2,001 (3,23), 2,014 (3,01), 2,023 (3,01), 2,038 (2,30), 2,328 (2,30), 2,366 (1,81), 2,523 (9,81), 2,564 (5,48), 2,579 (7,07), 2,592 (3,45), 2,607 (1,48), 2,621 (2,25), 2,670 (2,19), 2,710 (1,75), 3,593 (2,47), 3,601 (2,79), 3,627 (3,78), 3,643 (2,58), 3,658 (2,52), 3,668 (2,47), 3,943 (2,74), 3,954 (3,18), 4,020 (4,82), 4,043 (4,93), 4,061 (2,52), 4,097 (1,97), 4,113 (2,68), 4,137 (1,86), 4,347 (1,92), 4,366 (3,23), 4,387 (2,41), 4,508 (13,21), 5,111 (1,97), 5,152 (16,00), 5,157 (13,97), 5,164 (12,00), 5,204 (1,64), 5,803 (5,42), 7,844 (13,70), 7,857 (14,19), 8,733 (11,29), 8,745 (11,01).

Ví dụ 391

(5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



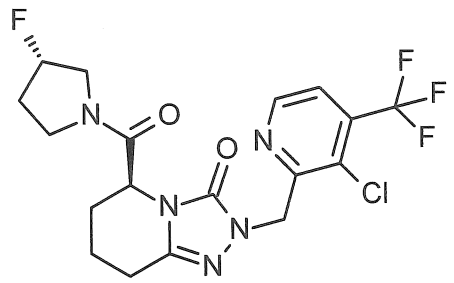
Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 133 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (65,4 mg, 173 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (69 µl, 400 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (19,7 mg, 159 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 11,0 mg (19% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,86), -0,008 (16,00), 0,008 (12,93), 0,146 (1,86), 1,243 (2,08), 1,257 (2,30), 1,728 (6,03), 1,846 (2,63), 1,855 (2,74), 1,877 (3,07), 1,959 (2,85), 2,004 (3,07), 2,044 (3,07), 2,327 (4,60), 2,366 (3,29), 2,585 (5,92), 2,626 (2,63), 2,669 (5,04), 2,689 (1,86), 2,709 (3,51), 3,375 (3,95), 3,435 (2,08), 3,456 (2,85), 3,566 (1,75), 3,644 (3,07), 3,654 (4,49), 3,682 (3,40), 4,262 (2,63), 4,363 (2,85), 4,706 (3,62), 4,714 (2,74), 4,746 (2,52), 5,007 (1,86), 5,036 (1,75), 5,091 (3,95), 5,132 (12,05), 5,159 (10,52), 5,199 (3,07), 7,842 (10,85), 7,855 (11,18), 7,910 (2,30), 8,738 (8,44), 8,750 (8,00).

Ví dụ 392

(5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



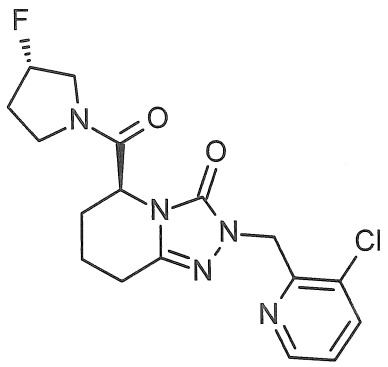
Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (53,0 mg, 141 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (69,4 mg, 183 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (74 µl, 420 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin (15,0 mg, 169 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 11,0 mg (17% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,89), -0,008 (16,00), 0,008 (13,03), 0,146 (1,80), 1,734 (6,56), 1,901 (1,62), 1,990 (1,98), 2,016 (2,43), 2,089 (4,22), 2,105 (4,22), 2,122 (2,79), 2,137 (2,61), 2,265 (2,07), 2,327 (3,96), 2,366 (2,61), 2,523 (13,30), 2,570 (3,87), 2,592 (4,85), 2,634 (1,80), 2,669 (4,04), 2,709 (2,52), 3,371 (1,71), 3,406 (1,44), 3,469 (1,08), 3,496 (1,71), 3,629 (4,22), 3,655 (4,31), 3,682 (2,79), 3,692 (2,07), 3,728 (3,33), 3,747 (3,60), 3,771 (2,70), 3,793 (2,25), 3,862 (4,67), 4,693 (2,16), 4,702 (2,70), 4,708 (2,79), 4,717 (2,16), 4,750 (2,70), 4,758 (3,15), 4,765 (3,51), 4,774 (2,61), 5,096 (3,87), 5,137 (12,85), 5,160 (8,54), 5,170 (9,62), 5,200 (2,07), 5,211 (3,24), 5,257 (2,25), 5,388 (2,97), 5,508 (1,62), 7,844 (11,51), 7,856 (12,04), 8,738 (9,17), 8,751 (8,90).

Ví dụ 393

(5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



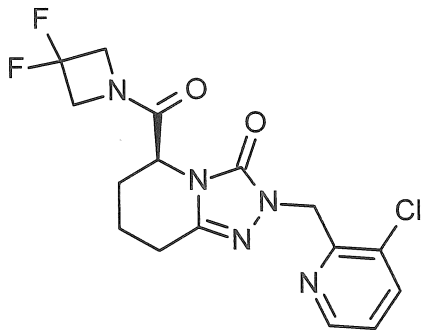
Axit (5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (102 mg, 330 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và HBTU (163 mg, 430 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 990 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (49,8 mg, 396 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 58,1 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,95 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,01), -0,008 (8,13), 0,008 (8,46), 0,146 (1,01), 1,722 (9,21), 1,732 (9,63), 1,861 (1,59), 1,898 (2,43), 1,907 (2,26), 1,974 (2,09), 2,009 (3,60), 2,018 (3,52), 2,045 (2,18), 2,064 (4,10), 2,082 (6,20), 2,098 (5,78), 2,135 (3,69), 2,217 (2,18), 2,237 (2,26), 2,268 (2,85), 2,327 (1,84), 2,366 (1,76), 2,561 (6,45), 2,581 (7,20), 2,624 (2,43), 2,670 (1,93), 2,690 (9,47), 2,710 (1,76), 3,274 (2,01), 3,348 (2,01), 3,363 (1,68), 3,372 (1,93), 3,398 (2,01), 3,407 (2,18), 3,460 (1,51), 3,469 (1,68), 3,496 (2,26), 3,504 (2,09), 3,633 (5,86), 3,642 (3,85), 3,658 (6,03), 3,669 (4,69), 3,685 (3,85), 3,729 (4,69), 3,751 (5,11), 3,776 (4,10), 3,797 (3,35), 3,828 (0,92), 3,865 (6,70), 4,685 (3,35), 4,695 (4,02), 4,701 (4,19), 4,710 (3,27), 4,741 (4,19), 4,750 (4,69), 4,756 (5,36), 4,765 (4,10), 4,947 (6,95), 4,987 (16,00), 4,990 (15,50), 5,034 (11,81), 5,043 (13,82), 5,073 (4,52), 5,083 (6,20), 5,258 (3,18), 5,382 (4,27), 5,389 (4,44), 5,515 (2,43), 5,944 (0,67), 7,374 (10,05), 7,386 (10,39), 7,395 (10,81), 7,406 (11,14), 7,923 (11,23), 7,926 (11,39), 7,943 (10,72), 7,946 (10,47), 8,468 (11,39), 8,479 (11,39).

Ví dụ 394

(5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



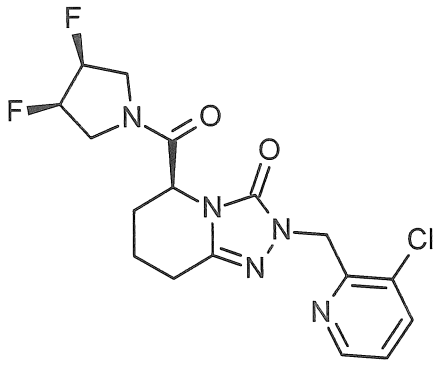
Axit (5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (102 mg, 330 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và HBTU (163 mg, 430 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 990 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-difloazetidine hydroclorua (51,4 mg, 396 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 75,6 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,07 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,48), -0,008 (4,34), 0,008 (4,02), 0,146 (0,48), 1,710 (3,05), 1,726 (4,50), 1,736 (4,27), 1,750 (3,05), 1,770 (1,19), 1,953 (1,29), 1,968 (1,83), 1,979 (2,44), 1,990 (2,25), 2,005 (1,09), 2,030 (1,25), 2,046 (1,83), 2,057 (1,93), 2,066 (2,25), 2,079 (1,83), 2,089 (1,25), 2,104 (0,87), 2,114 (0,58), 2,327 (0,80), 2,366 (0,71), 2,562 (4,56), 2,578 (4,02), 2,588 (6,20), 2,602 (2,96), 2,616 (1,09), 2,630 (1,67), 2,644 (0,74), 2,670 (0,93), 2,710 (0,80), 4,326 (1,73), 4,356 (2,92), 4,378 (2,92), 4,408 (1,80), 4,568 (4,21), 4,583 (6,97), 4,596 (4,18), 4,700 (0,64), 4,728 (1,83), 4,758 (2,22), 4,802 (1,12), 4,834 (2,12), 4,863 (1,80), 4,986 (2,92), 5,026 (16,00), 5,041 (16,00), 5,081 (2,92), 7,378 (5,59), 7,390 (5,78), 7,399 (6,07), 7,410 (6,23), 7,929 (6,71), 7,933 (7,07), 7,949 (6,43), 7,953 (6,43), 8,451 (6,52), 8,455 (6,81), 8,463 (6,68), 8,466 (6,52).

Ví dụ 395

(5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (102 mg, 330 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và HBTU (163 mg, 430 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 990 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (56,9 mg, 396 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 61,2 mg (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

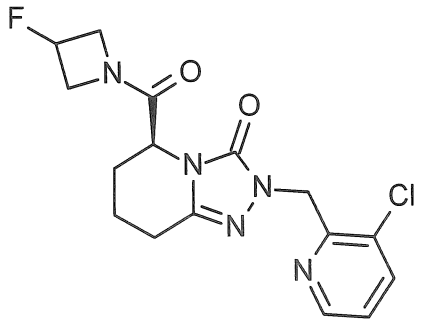
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,35), -0,008 (11,87), 0,008 (10,29), 0,146 (1,35), 1,710 (8,41), 1,721 (7,59), 1,733 (5,11), 1,908 (1,73), 1,952 (3,46), 1,989 (3,61), 2,002 (3,53), 2,017 (2,48), 2,032 (3,08), 2,042 (3,15), 2,049 (3,23), 2,057 (3,38), 2,067 (3,53), 2,072 (7,14), 2,084 (2,63), 2,092 (2,48), 2,102 (1,73), 2,327 (1,65), 2,366 (1,73), 2,518 (9,84), 2,567 (7,66), 2,577 (10,22), 2,589 (5,78), 2,606 (2,10), 2,620 (3,23), 2,632 (1,73), 2,670 (2,10), 2,709 (1,95), 2,890 (0,75), 3,455 (1,95), 3,479 (2,03), 3,488 (3,83), 3,498 (2,70), 3,510 (3,38), 3,520 (3,46), 3,529 (2,93), 3,542 (3,00), 3,563 (1,73), 3,572 (2,40), 3,582 (1,50), 3,616 (2,55), 3,630 (2,85), 3,649 (1,80), 3,663 (2,10), 3,671 (2,78), 3,685 (4,58), 3,696 (3,46), 3,705 (3,08), 3,718 (4,43), 3,730 (2,78), 3,748 (2,85), 3,760 (3,00), 3,781 (2,63), 3,794 (1,65), 3,835 (1,13), 3,870 (2,40), 3,911 (1,73), 3,932 (2,33), 3,946 (2,70), 3,961 (1,65), 3,981 (2,63), 3,995 (2,63), 4,010 (1,65), 4,024 (1,65), 4,131 (1,58), 4,146 (1,80), 4,160 (1,80), 4,174 (3,15), 4,188 (2,18), 4,201 (1,80), 4,216 (1,65), 4,781 (7,96), 4,791 (9,31), 4,797 (10,37), 4,806 (7,51), 4,952 (6,84), 4,959 (4,88), 4,992 (16,00), 4,998 (15,47), 5,029 (14,50), 5,044 (15,02), 5,068 (4,51), 5,083 (6,38), 5,242 (1,80), 5,253 (2,48), 5,263 (2,63), 5,274 (2,93), 5,283 (2,40), 5,296 (1,88), 5,311

(1,73), 5,327 (2,18), 5,336 (2,18), 5,350 (2,48), 5,363 (2,33), 5,375 (2,78), 5,385 (3,23), 5,397 (2,55), 5,406 (2,78), 5,415 (2,85), 5,426 (2,10), 5,440 (1,80), 5,448 (2,10), 5,464 (2,10), 5,472 (2,10), 5,480 (2,18), 5,493 (1,88), 5,502 (1,20), 7,374 (10,44), 7,385 (10,97), 7,394 (11,42), 7,406 (11,72), 7,924 (13,00), 7,944 (12,24), 8,465 (12,85), 8,476 (12,85).

Ví dụ 396

(5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(3-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (102 mg, 330 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và HBTU (163 mg, 430 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 990 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (44,2 mg, 396 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 44,7 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

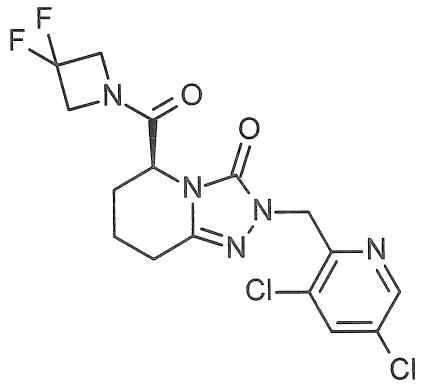
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,95 phút; MS (ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,57), 0,008 (1,11), 1,718 (5,92), 1,928 (1,66), 1,939 (2,29), 1,951 (2,40), 1,961 (2,25), 1,972 (1,69), 1,985 (1,20), 2,002 (1,67), 2,021 (2,41), 2,039 (2,28), 2,056 (1,75), 2,073 (16,00), 2,524 (3,36), 2,561 (4,73), 2,575 (6,55), 2,588 (3,16), 2,603 (1,16), 2,617 (1,86), 2,631 (0,77), 3,894 (0,84), 3,923 (1,64), 3,953 (1,64), 3,984 (1,63), 4,013 (0,91), 4,154 (0,71), 4,168 (0,80), 4,183 (0,68), 4,219 (1,26), 4,233 (1,28), 4,248 (1,10), 4,262 (1,00), 4,286 (1,40), 4,296 (1,38), 4,315 (1,43), 4,359 (1,19), 4,385 (1,41), 4,429 (0,76), 4,454 (0,96), 4,513 (2,81), 4,525 (5,12), 4,538 (4,60), 4,549 (2,31), 4,563 (0,89), 4,579 (0,85), 4,590 (0,66), 4,607 (0,64), 4,618 (0,74), 4,635 (0,82), 4,644 (0,71), 4,662 (0,76), 4,671 (0,81), 4,686 (0,85), 4,697 (0,74), 4,713

(0,61), 4,975 (3,42), 5,015 (15,16), 5,031 (6,48), 5,041 (5,56), 5,071 (1,15), 5,081 (1,50), 5,355 (1,02), 5,362 (0,91), 5,370 (0,85), 5,380 (0,89), 5,388 (0,96), 5,395 (1,04), 5,498 (1,07), 5,513 (0,91), 5,522 (0,87), 5,531 (0,96), 5,539 (1,02), 7,375 (5,78), 7,386 (5,99), 7,395 (6,11), 7,407 (6,15), 7,925 (6,95), 7,929 (6,74), 7,945 (6,47), 7,949 (6,04), 8,453 (3,20), 8,463 (5,44), 8,474 (2,85).

Ví dụ 397

(5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



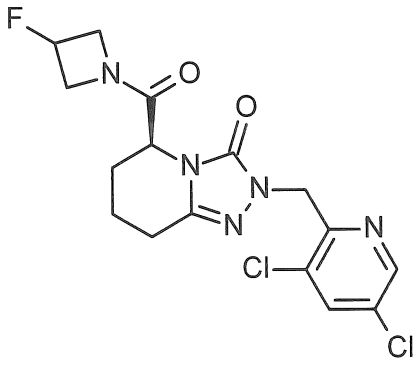
Axit (5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (42,1 mg, 123 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (93,1 mg, 245 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (85 µl, 490 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-difloazetidine hydroclorua (23,8 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 43,8 mg (85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,71), -0,008 (16,00), 0,008 (14,02), 0,146 (1,78), 1,720 (2,63), 1,732 (2,50), 1,976 (1,45), 1,990 (1,32), 2,059 (1,25), 2,073 (0,99), 2,327 (2,17), 2,366 (1,98), 2,523 (6,85), 2,569 (2,57), 2,582 (3,42), 2,597 (1,78), 2,625 (0,99), 2,669 (2,17), 2,710 (2,04), 4,356 (1,58), 4,375 (1,65), 4,569 (2,24), 4,584 (3,56), 4,596 (2,04), 4,718 (1,05), 4,747 (1,12), 4,833 (1,19), 4,863 (0,86), 4,980 (1,25), 5,020 (8,63), 5,031 (8,76), 5,071 (1,38), 8,256 (4,81), 8,261 (4,81), 8,552 (5,33), 8,557 (5,20).

Ví dụ 398

(5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



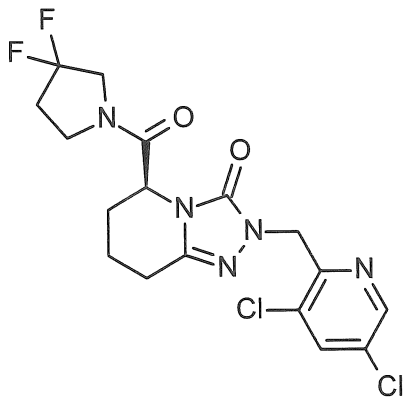
Axit (5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (42,1 mg, 123 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (93,1 mg, 245 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (85 µl, 490 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (20,5 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,5 mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,713 (6,00), 1,937 (2,24), 1,948 (2,38), 1,957 (2,23), 1,997 (1,64), 2,016 (2,36), 2,034 (2,18), 2,052 (1,51), 2,069 (0,81), 2,328 (0,45), 2,366 (0,45), 2,558 (4,75), 2,572 (5,93), 2,586 (2,94), 2,601 (1,13), 2,614 (1,73), 2,628 (0,76), 2,670 (0,50), 2,710 (0,47), 3,892 (0,81), 3,920 (1,61), 3,950 (1,58), 3,982 (1,66), 4,009 (0,93), 4,152 (0,66), 4,167 (0,78), 4,181 (0,66), 4,224 (1,23), 4,279 (1,56), 4,308 (1,43), 4,338 (0,95), 4,362 (1,56), 4,385 (1,03), 4,423 (0,73), 4,449 (0,98), 4,527 (4,92), 4,571 (0,86), 4,597 (0,58), 4,617 (0,68), 4,633 (0,80), 4,669 (0,76), 4,686 (0,76), 4,710 (0,60), 4,971 (2,86), 5,011 (16,00), 5,021 (6,85), 5,031 (5,96), 5,061 (0,91), 5,071 (1,28), 5,355 (0,98), 5,396 (1,03), 5,498 (0,98), 5,539 (1,00), 8,253 (7,23), 8,258 (7,31), 8,553 (3,19), 8,564 (3,14).

Ví dụ 399

(5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



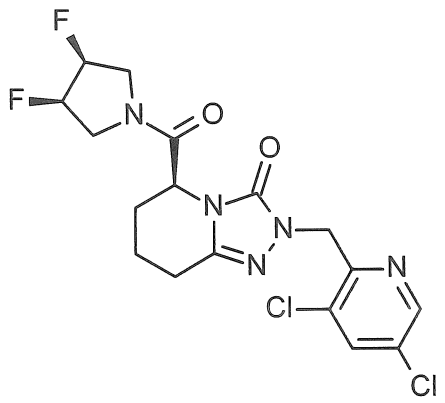
Axit (5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic 42,1 mg, 123 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (93,1 mg, 245 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (85 µl, 490 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (26,4 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 34,3 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,92), -0,008 (16,00), 0,008 (15,60), 0,146 (1,84), 1,704 (4,24), 1,982 (2,24), 2,008 (2,40), 2,046 (1,84), 2,058 (1,92), 2,327 (3,12), 2,366 (2,88), 2,427 (2,16), 2,523 (10,96), 2,562 (5,68), 2,578 (5,36), 2,605 (1,52), 2,620 (1,60), 2,669 (2,96), 2,709 (2,40), 3,530 (2,88), 3,549 (4,64), 3,568 (2,08), 3,667 (2,00), 3,700 (2,32), 3,733 (1,84), 3,764 (3,12), 3,797 (2,40), 3,809 (2,16), 3,829 (1,36), 3,890 (1,04), 3,909 (2,16), 3,934 (1,52), 3,993 (1,36), 4,035 (1,28), 4,064 (0,80), 4,140 (0,88), 4,171 (1,36), 4,196 (1,28), 4,740 (1,84), 4,755 (2,56), 4,764 (1,76), 4,818 (1,84), 4,834 (2,56), 4,844 (1,92), 4,955 (4,56), 4,995 (13,92), 5,027 (15,92), 5,067 (5,28), 8,250 (10,96), 8,255 (11,12), 8,563 (11,76), 8,568 (11,36).

Ví dụ 400

(5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (42,1 mg, 123 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (93,1 mg, 245 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (85 µl, 490 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (26,4 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,2 mg (87% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

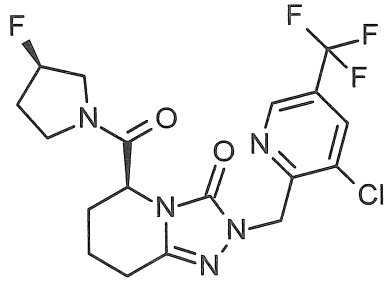
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,86), -0,008 (16,00), 0,008 (12,91), 0,146 (1,78), 1,695 (4,33), 1,706 (4,95), 1,718 (4,71), 1,950 (2,24), 1,989 (2,47), 2,000 (2,63), 2,027 (2,09), 2,045 (2,24), 2,052 (2,24), 2,062 (2,16), 2,073 (10,59), 2,328 (2,32), 2,366 (2,24), 2,523 (8,66), 2,564 (5,49), 2,576 (6,72), 2,589 (3,79), 2,607 (1,55), 2,620 (2,24), 2,670 (2,78), 2,710 (2,63), 3,452 (1,31), 3,486 (2,24), 3,507 (2,16), 3,516 (2,16), 3,526 (1,78), 3,541 (1,93), 3,560 (1,24), 3,568 (1,55), 3,613 (1,70), 3,627 (1,86), 3,645 (1,16), 3,660 (1,31), 3,668 (1,86), 3,681 (2,78), 3,691 (2,32), 3,701 (2,01), 3,714 (2,86), 3,726 (2,09), 3,744 (2,01), 3,756 (2,01), 3,776 (1,78), 3,789 (1,08), 3,865 (1,55), 3,902 (1,16), 3,927 (1,47), 3,940 (1,78), 3,956 (1,08), 3,976 (1,70), 3,990 (1,70), 4,005 (1,08), 4,019 (1,08), 4,125 (1,08), 4,139 (1,16), 4,153 (1,08), 4,168 (2,24), 4,182 (1,39), 4,195 (1,16), 4,210 (1,08), 4,778 (5,18), 4,787 (6,34), 4,793 (6,96), 4,802 (5,10), 4,952 (4,17), 4,958 (2,94), 4,992 (11,52), 4,997 (11,21), 5,018 (10,36), 5,033 (10,67), 5,058 (2,55), 5,073 (4,17), 5,152 (0,46), 5,252 (1,78), 5,273 (1,93), 5,295 (1,16), 5,326 (1,55), 5,335 (1,47), 5,349 (1,47), 5,362 (1,55), 5,372 (1,86), 5,385 (2,09), 5,405 (1,78), 5,425 (1,24),

5,479 (1,39), 5,492 (1,24), 7,368 (0,54), 8,251 (8,58), 8,255 (8,50), 8,561 (6,65), 8,564 (8,97), 8,570 (7,42).

Ví dụ 401

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



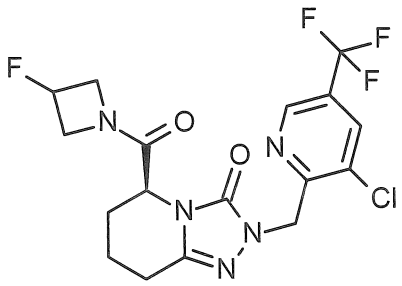
Axit (5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 119 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (59,0 mg, 155 µmol) và trietylamin (50 µl, 360 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R)-3-flopyrolidin hydroclorua (18,0 mg, 143 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 27,0 mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,64), -0,008 (16,00), 0,008 (12,00), 0,146 (1,33), 1,726 (4,85), 1,990 (5,82), 2,098 (3,27), 2,256 (2,42), 2,327 (3,76), 2,366 (2,30), 2,572 (5,21), 2,585 (7,27), 2,599 (4,36), 2,627 (2,73), 2,669 (4,18), 2,709 (1,88), 3,352 (2,73), 3,370 (2,73), 3,504 (2,36), 3,529 (5,39), 3,554 (4,91), 3,596 (6,36), 3,657 (1,64), 3,682 (1,76), 3,776 (1,58), 3,947 (4,12), 4,009 (1,88), 4,040 (1,33), 4,823 (3,52), 4,861 (3,58), 5,073 (4,06), 5,113 (16,00), 5,133 (9,58), 5,143 (8,67), 5,183 (2,67), 5,268 (2,24), 5,349 (2,18), 5,401 (2,36), 5,482 (2,18), 8,487 (14,30), 8,905 (13,88).

Ví dụ 402

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



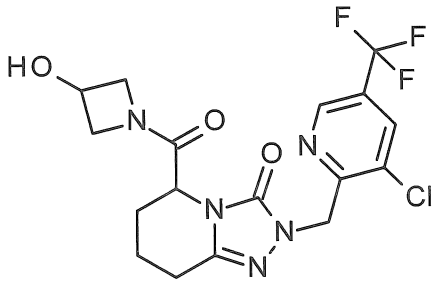
Axit (5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 119 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (59,0 mg, 155 µmol) và trietylamin (50 µl, 360 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (16,0 mg, 143 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 14,0 mg (27% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,02), -0,008 (10,73), 0,008 (8,00), 0,146 (1,02), 0,976 (1,48), 0,994 (2,62), 1,719 (3,94), 1,804 (1,71), 1,814 (1,93), 1,822 (4,47), 1,830 (1,90), 1,839 (1,67), 1,906 (16,00), 1,945 (1,55), 1,956 (1,67), 2,023 (1,59), 2,040 (1,40), 2,060 (0,99), 2,327 (1,63), 2,366 (1,55), 2,518 (6,60), 2,523 (6,07), 2,568 (3,72), 2,582 (5,23), 2,595 (3,00), 2,624 (1,59), 2,665 (1,29), 2,670 (1,71), 2,674 (1,21), 2,689 (0,87), 2,710 (1,36), 2,731 (1,18), 2,866 (0,87), 2,890 (1,67), 3,056 (1,78), 3,073 (3,98), 3,091 (1,59), 3,893 (0,53), 3,920 (1,06), 3,950 (1,02), 3,984 (1,06), 4,011 (0,57), 4,167 (0,49), 4,226 (0,87), 4,281 (0,99), 4,312 (0,95), 4,369 (0,99), 4,424 (0,45), 4,451 (0,61), 4,534 (3,22), 4,548 (3,03), 4,575 (0,57), 4,633 (0,53), 4,671 (0,53), 4,687 (0,53), 5,089 (1,10), 5,130 (11,11), 5,183 (0,61), 5,356 (0,68), 5,539 (0,68), 6,273 (1,25), 6,510 (1,44), 7,276 (0,53), 8,491 (5,80), 8,494 (5,76), 8,884 (2,62), 8,901 (2,46).

Ví dụ 403

(5RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



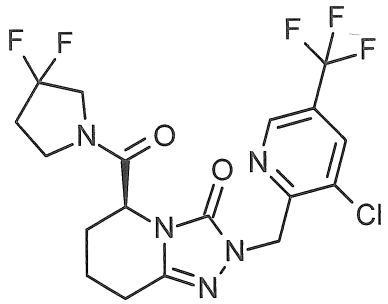
Axit (5RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (45,0 mg, 119 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (59,0 mg, 155 µmol) và trietylamin (50 µl, 360 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (15,7 mg, 143 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. HATU (59,0 mg, 155 µmol) và trietylamin (50 µl, 360 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 800 µg (2% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,80), -0,009 (16,00), 0,007 (12,68), 0,146 (1,63), 1,723 (1,16), 1,937 (0,93), 2,327 (3,61), 2,365 (2,04), 2,522 (10,53), 2,669 (3,32), 2,709 (2,04), 3,597 (0,76), 3,962 (0,70), 4,022 (0,87), 4,365 (0,64), 4,505 (1,75), 5,081 (0,70), 5,121 (2,44), 5,802 (1,57), 8,487 (2,21), 8,896 (2,44).

Ví dụ 404

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (35,0 mg, 92,9 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (45,8 mg, 121 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (49 µl, 280 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (16,0 mg, 111 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 33,8 mg (78% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

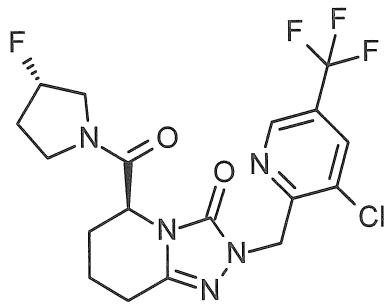
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,47), -0,008 (4,42), 0,008 (2,91), 1,252 (14,54), 1,268 (16,00), 1,276 (11,71), 1,293 (10,07), 1,686 (2,47), 1,699 (3,85), 1,711 (5,07), 1,724 (4,66), 1,932 (0,91), 1,967 (1,93), 1,982 (2,71), 1,991 (2,60), 2,003 (2,78), 2,016 (2,65), 2,029 (1,98), 2,040 (1,95), 2,055 (2,11), 2,066 (2,11), 2,076 (1,61), 2,091 (1,40), 2,101 (0,83), 2,328 (1,12), 2,366 (1,53), 2,379 (1,77), 2,408 (2,13), 2,429 (2,08), 2,453 (1,85), 2,471 (1,93), 2,524 (6,48), 2,571 (6,61), 2,587 (7,49), 2,600 (3,56), 2,617 (1,20), 2,629 (1,87), 2,642 (0,83), 2,670 (1,14), 2,710 (1,14), 2,895 (9,55), 3,115 (1,48), 3,126 (1,56), 3,133 (1,61), 3,144 (1,53), 3,425 (1,72), 3,444 (1,93), 3,463 (1,20), 3,532 (4,14), 3,551 (6,56), 3,571 (3,43), 3,587 (1,17), 3,604 (1,53), 3,621 (1,82), 3,636 (1,53), 3,649 (1,51), 3,670 (2,63), 3,704 (2,86), 3,736 (2,13), 3,767 (3,30), 3,789 (2,21), 3,798 (3,59), 3,815 (2,89), 3,833 (1,90), 3,870 (0,49), 3,892 (1,33), 3,910 (2,73), 3,930 (1,51), 3,936 (1,95), 3,955 (0,86), 3,970 (0,83), 3,998 (1,74), 4,012 (0,91), 4,028 (1,20), 4,040 (1,64), 4,069 (0,96), 4,142 (1,04), 4,174 (1,61), 4,201 (1,56), 4,231 (0,65), 4,750 (2,19), 4,761 (2,71), 4,766 (3,12), 4,776 (2,26), 4,830 (2,24), 4,840 (2,71), 4,845 (3,10), 4,855

(2,21), 5,076 (3,28), 5,116 (13,61), 5,139 (14,33), 5,166 (0,68), 5,180 (3,51), 8,492 (9,52), 8,902 (9,42), 8,987 (0,62).

Ví dụ 405

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (35,0 mg, 92,9 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (45,8 mg, 121 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (49 µl, 280 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (14,0 mg, 111 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,0 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

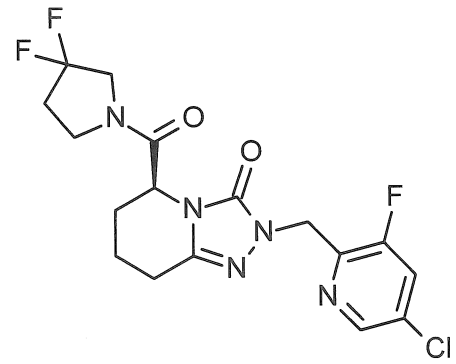
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,36 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,09), -0,008 (13,31), 0,008 (8,11), 0,146 (1,09), 1,725 (8,34), 1,734 (8,63), 1,868 (1,37), 1,904 (2,11), 1,913 (1,89), 1,990 (2,91), 2,016 (3,49), 2,069 (4,23), 2,084 (5,66), 2,102 (5,26), 2,120 (3,66), 2,136 (3,37), 2,217 (2,06), 2,265 (2,51), 2,327 (2,46), 2,523 (15,49), 2,566 (4,86), 2,586 (6,51), 2,632 (2,34), 2,669 (2,63), 2,710 (2,11), 3,348 (1,77), 3,371 (1,83), 3,398 (1,94), 3,406 (1,83), 3,460 (1,37), 3,468 (1,43), 3,495 (2,06), 3,504 (2,00), 3,628 (5,26), 3,653 (5,14), 3,680 (3,37), 3,689 (2,69), 3,729 (4,00), 3,749 (4,23), 3,776 (3,37), 3,795 (2,69), 3,828 (0,91), 3,861 (5,43), 4,690 (2,80), 4,699 (3,31), 4,705 (3,43), 4,715 (2,69), 4,747 (3,66), 4,755 (4,06), 4,762 (4,51), 4,771 (3,26), 5,068 (4,69), 5,109 (16,00), 5,133 (9,49), 5,143 (10,46),

5,174 (2,46), 5,184 (3,43), 5,258 (2,74), 5,388 (3,66), 5,511 (2,06), 5,944 (0,86), 8,491 (12,97), 8,904 (13,03).

Ví dụ 406

(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (79,3 mg, 243 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (120 mg, 316 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (41,8 mg, 291 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (120 mg, 316 µmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (41,8 mg, 291 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 71,0 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

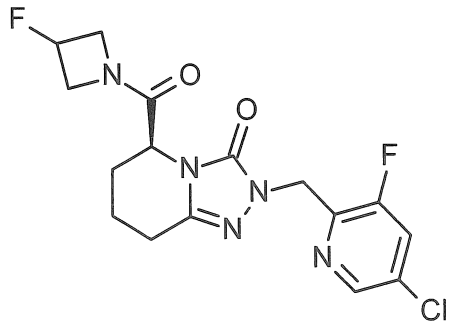
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,32 phút; MS (ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,61), -0,008 (16,00), 0,008 (12,15), 0,146 (1,57), 1,668 (2,08), 1,693 (4,13), 1,910 (1,34), 1,958 (2,12), 1,970 (2,24), 1,980 (2,75), 1,996 (2,00), 2,012 (1,57), 2,023 (1,77), 2,038 (1,81), 2,048 (1,89), 2,073 (7,90), 2,327 (1,69), 2,366 (2,04), 2,378 (1,61), 2,407 (1,97), 2,429 (1,89), 2,449 (1,77), 2,523 (7,23), 2,568 (6,96), 2,583 (3,50), 2,610 (1,61), 2,669 (1,69), 2,709 (1,61), 3,528 (2,59), 3,548 (3,97), 3,563 (1,97), 3,630 (0,51), 3,665 (1,93), 3,698 (2,20), 3,733 (1,93), 3,765 (2,79), 3,779 (1,69), 3,788 (1,57), 3,798 (2,95), 3,805 (2,44), 3,824 (1,14), 3,888 (0,98),

3,906 (2,32), 3,931 (1,53), 3,952 (0,67), 3,962 (0,67), 3,990 (1,42), 4,020 (0,94), 4,033 (1,30), 4,061 (0,86), 4,137 (0,86), 4,168 (1,26), 4,194 (1,30), 4,227 (0,59), 4,724 (1,89), 4,740 (2,52), 4,750 (1,89), 4,804 (1,97), 4,814 (2,36), 4,820 (2,56), 4,829 (1,85), 4,901 (2,91), 4,939 (7,55), 4,984 (7,90), 4,988 (7,98), 5,023 (3,07), 5,027 (3,07), 8,089 (5,07), 8,094 (5,27), 8,113 (5,31), 8,118 (5,35), 8,476 (6,64), 8,480 (6,41).

Ví dụ 407

(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (79,3 mg, 243 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (120 mg, 316 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (32,5 mg, 291 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (120 mg, 316 µmol), 3-floazetidine hydroclorua (32,5 mg, 291 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 64,1 mg (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

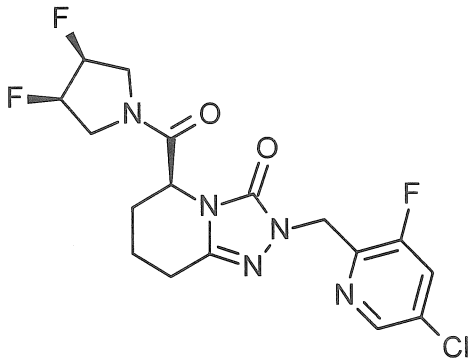
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,90), -0,008 (8,03), 0,008 (7,55), 0,146 (0,90), 1,406 (0,80), 1,702 (10,07), 1,911 (2,84), 1,924 (3,75), 1,935 (3,96), 1,945 (3,69), 1,968 (1,91), 1,986 (2,79), 2,005 (3,99), 2,021 (3,59), 2,040 (2,58), 2,059 (1,44), 2,073 (6,46), 2,327 (0,98), 2,366 (0,90), 2,561 (10,79), 2,575 (5,21), 2,590 (1,91), 2,603 (3,19), 2,617 (1,38), 2,670 (1,12), 2,690 (0,98), 2,710 (1,01), 3,892 (1,36), 3,919 (2,74), 3,951

(2,71), 3,982 (2,71), 4,009 (1,59), 4,150 (1,17), 4,165 (1,28), 4,180 (1,06), 4,216 (2,10), 4,229 (2,15), 4,244 (1,91), 4,265 (2,71), 4,295 (2,63), 4,311 (1,38), 4,327 (1,59), 4,355 (2,50), 4,387 (1,67), 4,421 (1,25), 4,446 (1,65), 4,517 (8,93), 4,550 (1,49), 4,566 (1,46), 4,594 (0,93), 4,617 (1,14), 4,634 (1,33), 4,670 (1,25), 4,687 (1,36), 4,697 (1,22), 4,711 (1,01), 4,915 (4,60), 4,919 (4,62), 4,954 (16,00), 4,958 (15,95), 4,981 (8,43), 4,987 (8,05), 5,026 (2,39), 5,353 (1,67), 5,398 (1,70), 5,496 (1,65), 5,541 (1,67), 8,091 (8,53), 8,095 (8,96), 8,115 (8,77), 8,119 (9,09), 8,469 (5,93), 8,478 (5,95).

Ví dụ 408

(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (79,3 mg, 243 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (120 mg, 316 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (41,8 mg, 291 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (120 mg, 316 µmol), (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (41,8 mg, 291 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 61,7 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

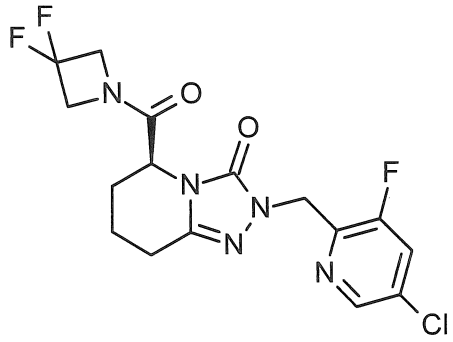
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,54), -0,008 (5,15), 0,008 (5,00), 0,146 (0,58), 1,405 (0,52), 1,650 (1,84), 1,660 (2,36), 1,675 (3,11), 1,685 (4,35), 1,697 (5,00),

1,708 (4,91), 1,911 (1,80), 1,922 (1,29), 1,939 (2,40), 1,966 (1,56), 1,979 (2,94), 1,990 (2,55), 2,003 (1,82), 2,019 (2,17), 2,028 (2,27), 2,036 (2,38), 2,044 (2,38), 2,053 (2,21), 2,063 (1,95), 2,073 (16,00), 2,088 (1,14), 2,327 (0,60), 2,366 (0,67), 2,465 (0,99), 2,567 (6,16), 2,580 (3,43), 2,598 (1,22), 2,610 (1,93), 2,623 (0,97), 2,670 (0,73), 2,690 (0,88), 2,710 (0,71), 2,885 (0,86), 3,440 (0,66), 3,450 (1,18), 3,459 (0,79), 3,475 (1,42), 3,484 (2,55), 3,494 (1,95), 3,506 (1,99), 3,516 (2,06), 3,528 (2,14), 3,538 (2,38), 3,547 (1,44), 3,560 (1,07), 3,570 (1,56), 3,580 (0,97), 3,611 (1,61), 3,625 (1,84), 3,644 (1,18), 3,658 (1,37), 3,666 (1,87), 3,681 (3,58), 3,695 (2,36), 3,714 (2,90), 3,727 (2,66), 3,744 (2,14), 3,757 (2,21), 3,778 (1,70), 3,791 (1,11), 3,827 (0,77), 3,843 (1,05), 3,862 (1,63), 3,903 (1,14), 3,925 (1,54), 3,938 (1,78), 3,953 (1,11), 3,973 (1,74), 3,987 (1,72), 4,002 (1,12), 4,016 (1,01), 4,124 (1,09), 4,139 (1,24), 4,152 (1,22), 4,166 (2,15), 4,180 (1,39), 4,194 (1,24), 4,209 (1,09), 4,764 (5,23), 4,778 (6,95), 4,788 (4,87), 4,902 (4,40), 4,941 (11,19), 4,977 (5,60), 4,981 (5,96), 4,989 (6,24), 4,993 (6,07), 5,015 (1,99), 5,020 (2,08), 5,028 (2,66), 5,032 (2,59), 5,242 (1,22), 5,251 (1,87), 5,263 (1,82), 5,273 (1,93), 5,294 (1,20), 5,308 (1,11), 5,316 (1,20), 5,328 (1,50), 5,336 (1,50), 5,348 (1,61), 5,362 (1,52), 5,374 (2,12), 5,385 (2,19), 5,396 (1,82), 5,405 (1,67), 5,410 (1,65), 5,439 (1,09), 5,446 (1,20), 5,457 (1,56), 5,470 (1,50), 5,479 (1,56), 5,492 (1,18), 5,502 (0,75), 8,090 (6,39), 8,114 (6,56), 8,478 (9,27).

Ví dụ 409

(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (79,3 mg, 243 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (120 mg, 316 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-difloazetidine hydroclorua (37,7 mg, 291 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản

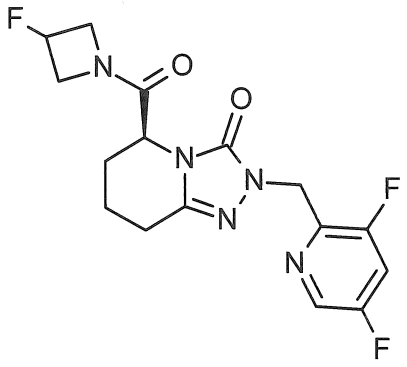
ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (120 mg, 316 µmol), 3,3-difloazetidine hydroclorua (37,7 mg, 291 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 730 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 78,3 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 402 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,72), -0,008 (16,00), 0,008 (14,28), 0,146 (1,61), 1,405 (0,77), 1,695 (5,71), 1,708 (8,45), 1,722 (7,26), 1,952 (2,97), 1,964 (4,40), 1,976 (4,04), 2,014 (1,96), 2,029 (3,27), 2,049 (4,10), 2,063 (3,03), 2,073 (6,48), 2,327 (2,14), 2,366 (1,96), 2,557 (7,26), 2,571 (9,99), 2,586 (4,88), 2,599 (1,78), 2,613 (2,68), 2,669 (2,44), 2,709 (2,02), 2,891 (0,48), 4,324 (2,97), 4,355 (4,82), 4,376 (4,76), 4,407 (2,86), 4,557 (6,72), 4,572 (10,83), 4,585 (6,42), 4,713 (3,03), 4,741 (3,45), 4,772 (1,61), 4,805 (1,61), 4,833 (3,39), 4,861 (2,91), 4,926 (3,51), 4,931 (3,39), 4,965 (14,16), 4,969 (13,86), 4,987 (14,22), 4,991 (14,28), 5,026 (3,33), 5,030 (3,39), 8,094 (9,16), 8,099 (9,52), 8,118 (9,40), 8,123 (9,64), 8,469 (12,61), 8,473 (12,97).

Ví dụ 410

(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (34,2 mg, độ tinh khiết 90%, 99,2 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (48,9 mg, 129 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (52 µl, 300 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (13,3 mg, 119 µmol) được thêm vào và

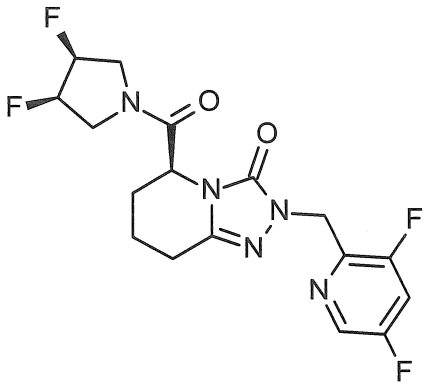
hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,9 mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,95 phút; MS (ESIpos): m /z = 368 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,23), 0,146 (2,23), 1,699 (11,85), 1,933 (4,77), 2,003 (4,62), 2,021 (4,46), 2,327 (4,54), 2,365 (3,85), 2,559 (12,31), 2,572 (5,54), 2,586 (2,08), 2,602 (3,00), 2,669 (4,31), 2,709 (3,31), 3,826 (1,15), 3,844 (1,69), 3,892 (1,85), 3,921 (3,15), 3,949 (3,23), 3,981 (3,15), 4,009 (2,08), 4,262 (3,46), 4,292 (2,92), 4,353 (2,69), 4,390 (2,00), 4,425 (2,08), 4,449 (2,15), 4,515 (10,92), 4,636 (1,69), 4,906 (4,54), 4,945 (16,00), 4,971 (9,31), 5,016 (2,62), 5,354 (2,08), 5,495 (2,08), 6,950 (6,23), 7,078 (6,69), 7,206 (6,31), 7,926 (4,38), 7,932 (4,69), 7,952 (8,23), 7,974 (4,69), 8,458 (9,00).

Ví dụ 411

(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (34,2 mg, độ tinh khiết 90%, 99,2 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (48,9 mg, 129 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (52 µl, 300 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (17,1 mg, 119 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân

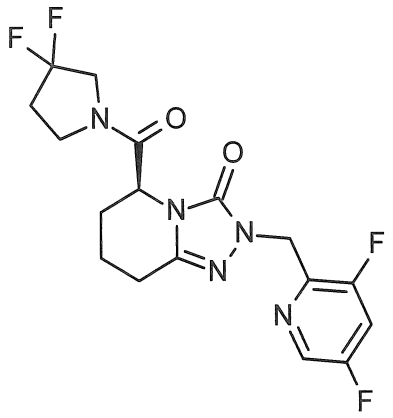
đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 19,7 mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,87), -0,008 (16,00), 0,008 (14,04), 0,146 (1,77), 1,695 (3,14), 1,707 (2,94), 1,936 (1,37), 1,977 (1,57), 2,018 (1,37), 2,035 (1,37), 2,327 (2,85), 2,366 (2,65), 2,563 (4,91), 2,609 (1,57), 2,669 (3,24), 2,710 (2,94), 3,449 (1,18), 3,483 (1,77), 3,495 (1,37), 3,505 (1,47), 3,528 (1,57), 3,538 (1,57), 3,570 (1,08), 3,610 (1,18), 3,625 (1,28), 3,644 (0,88), 3,666 (1,18), 3,681 (2,26), 3,695 (1,77), 3,714 (1,77), 3,727 (1,67), 3,745 (1,47), 3,756 (1,37), 3,778 (1,18), 3,845 (1,87), 3,926 (0,98), 3,938 (1,08), 3,973 (1,08), 3,988 (1,08), 4,168 (1,47), 4,182 (0,88), 4,195 (0,79), 4,762 (3,04), 4,777 (3,93), 4,787 (2,75), 4,893 (2,45), 4,932 (5,99), 4,968 (3,14), 4,980 (3,34), 5,020 (1,47), 5,274 (1,18), 5,348 (0,98), 5,374 (1,37), 5,457 (0,98), 7,928 (1,67), 7,950 (3,14), 7,973 (1,57), 8,465 (5,60).

Ví dụ 412

(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (34,2 mg, độ tinh khiết 90%, 99,2 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,0 ml), và HBTU (48,9 mg, 129 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (52 µl, 300 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (17,1 mg, 119 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản

phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 19,9 mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

Sự quay đặc hiệu: -19,10 (589 nm, 0,5200 g/100 cm^3 cloform)

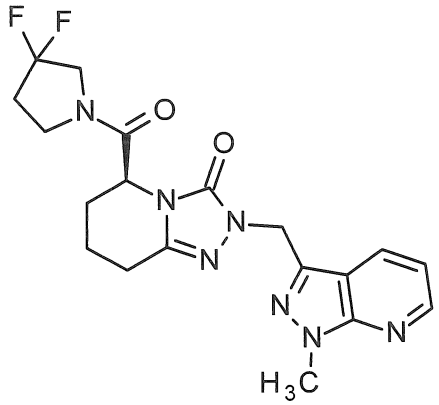
HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,77 phút, e.e. = 98,5% [cột: Daicel Chiralpak® AZ-3 3 ym, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/i-propanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,80), 0,008 (16,00), 0,146 (1,69), 1,693 (3,83), 1,957 (2,03), 2,086 (3,61), 2,328 (3,27), 2,366 (4,06), 2,566 (6,20), 2,670 (3,27), 2,710 (3,49), 3,530 (2,25), 3,550 (3,27), 3,666 (1,69), 3,700 (1,92), 3,734 (1,69), 3,765 (2,37), 3,800 (2,48), 3,845 (1,46), 3,890 (0,90), 3,907 (1,92), 3,933 (1,46), 3,991 (1,24), 4,033 (1,13), 4,168 (1,24), 4,198 (1,13), 4,739 (2,37), 4,749 (1,58), 4,819 (2,14), 4,895 (2,59), 4,933 (6,42), 4,978 (6,31), 5,015 (2,48), 7,925 (2,37), 7,930 (2,37), 7,949 (3,72), 7,972 (2,25), 7,978 (2,25), 8,463 (7,89), 8,469 (7,66).

Ví dụ 413

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(1-Metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (38,0 mg, 116 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (57,1 mg, 150 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (60 µl, 350 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (19,9 mg, 139 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (57,1 mg, 150 µmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (19,9 mg, 139 µmol) được thêm tiếp vào. Sau khi khuấy trong 6 giờ, N,N-diisopropyletylamin (60 µl, 350 µmol) được thêm vào và hỗn hợp

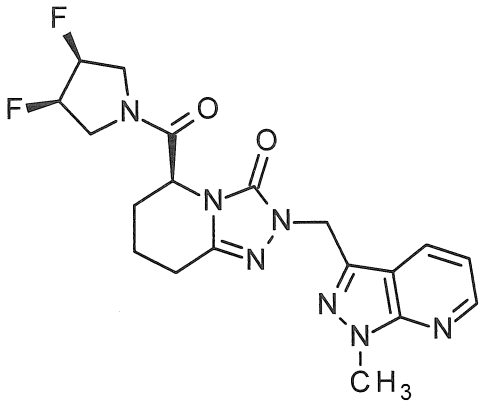
được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,9 mg (độ tinh khiết 93%, 75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,81), -0,008 (6,99), 0,008 (5,93), 0,146 (0,77), 1,160 (3,00), 1,178 (6,33), 1,196 (3,08), 1,405 (1,06), 1,686 (0,59), 1,983 (0,62), 2,327 (1,35), 2,366 (1,50), 2,523 (4,58), 2,670 (1,32), 2,710 (1,43), 3,064 (0,51), 3,083 (1,72), 3,095 (1,76), 3,101 (1,68), 3,113 (1,65), 3,131 (0,51), 3,549 (0,84), 3,567 (0,99), 3,670 (0,48), 3,703 (0,55), 3,783 (0,81), 3,807 (0,55), 3,928 (0,51), 4,027 (16,00), 4,767 (0,66), 4,828 (0,48), 4,836 (0,55), 5,111 (7,91), 7,186 (1,61), 7,197 (1,68), 7,206 (1,79), 7,217 (1,76), 8,151 (1,50), 8,170 (1,46), 8,544 (1,72), 8,548 (1,76), 8,555 (1,83), 8,559 (1,68).

Ví dụ 414

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(1-Metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (38,0 mg, 116 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (57,1 mg, 150 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (60 µl, 350 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (19,9 mg, 139 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (57,1 mg, 150 µmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (19,9 mg, 139 µmol) được thêm tiếp vào. Sau khi khuấy trong 6 giờ, N,N-diisopropyletylamin (60 µl, 350 µmol) được thêm vào và hỗn hợp

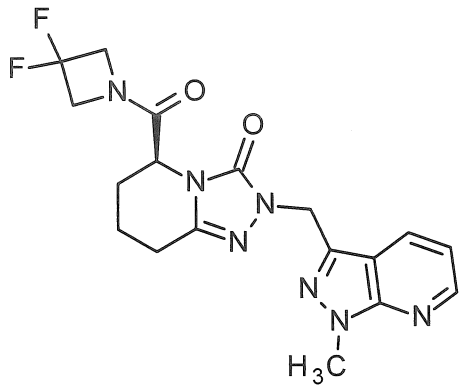
được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 33,6 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,77), -0,008 (16,00), 0,008 (9,91), 0,146 (1,20), 1,699 (0,68), 1,989 (0,80), 2,327 (3,59), 2,366 (4,10), 2,523 (14,98), 2,670 (2,39), 2,710 (1,88), 3,545 (0,74), 3,700 (0,80), 3,928 (0,74), 4,028 (13,27), 4,185 (0,57), 4,798 (1,37), 5,111 (6,78), 5,289 (0,51), 7,182 (1,02), 7,188 (1,20), 7,193 (1,08), 7,199 (1,37), 7,208 (1,37), 7,213 (1,08), 7,219 (1,14), 8,147 (1,08), 8,153 (1,20), 8,167 (1,08), 8,173 (1,14), 8,548 (1,94), 8,555 (1,99), 8,559 (1,94).

Ví dụ 415

(5S)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



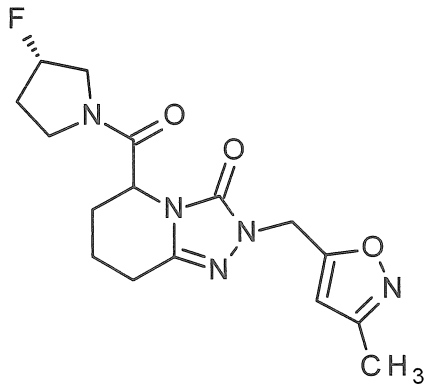
Axit (5S)-2-[(1-Metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (38,0 mg, 116 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (57,1 mg, 150 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (60 µl, 350 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-difloazetidine hydroclorua (18,0 mg, 139 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 11,8 mg (25% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 404 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,90), 0,008 (6,58), 0,146 (0,85), 1,689 (1,45), 1,968 (0,80), 2,033 (0,65), 2,366 (1,55), 2,523 (4,93), 2,559 (2,04), 2,602 (0,45), 2,710 (1,50), 4,026 (16,00), 4,368 (0,80), 4,395 (0,75), 4,595 (1,00), 4,609 (1,50), 4,621 (1,05), 4,717 (0,50), 4,744 (0,55), 4,861 (0,60), 5,122 (7,13), 7,191 (1,60), 7,202 (1,74), 7,211 (1,69), 7,222 (1,64), 8,153 (1,74), 8,157 (1,79), 8,173 (1,74), 8,177 (1,60), 8,545 (1,79), 8,549 (1,79), 8,556 (1,74), 8,560 (1,64).

Ví dụ 416

(5RS)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



Axit (5RS)-2-[(3-Metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (60,0 mg, 216 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (123 mg, 323 µmol) và trietylamin (90 µl, 650 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin (28,8 mg, 323 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 24,3 mg (32% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

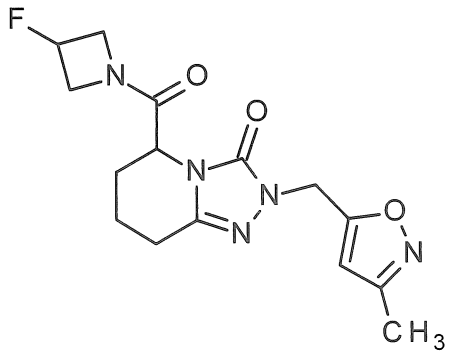
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 350 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,93), 0,008 (1,11), 1,721 (0,98), 1,733 (1,10), 1,988 (1,00), 2,040 (0,46), 2,073 (1,80), 2,104 (0,82), 2,136 (0,64), 2,203 (16,00), 2,238 (0,46), 2,268 (0,50), 2,300 (0,64), 2,303 (0,68), 2,327 (0,41), 2,523 (1,89), 2,571

(1,07), 2,595 (1,09), 2,608 (1,43), 2,620 (0,83), 2,650 (0,49), 2,665 (0,50), 2,669 (0,49), 3,345 (0,40), 3,357 (0,54), 3,501 (0,52), 3,508 (0,55), 3,522 (0,69), 3,550 (0,56), 3,569 (0,49), 3,595 (0,91), 3,632 (0,66), 3,653 (0,72), 3,677 (0,52), 3,743 (0,66), 3,775 (0,51), 3,783 (0,46), 3,854 (0,61), 3,940 (0,52), 4,739 (0,43), 4,745 (0,46), 4,812 (0,49), 4,845 (0,42), 4,851 (0,45), 4,946 (5,75), 5,259 (0,41), 5,389 (0,47), 6,226 (2,65).

Ví dụ 417

(5RS)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



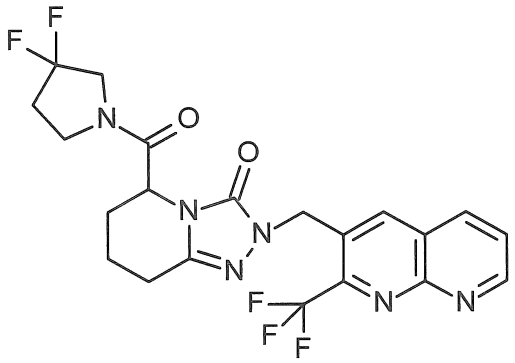
Axit (5RS)-2-[(3-Metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (60,0 mg, 216 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (123 mg, 323 µmol) và trietylamin (90 µl, 650 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (36,1 mg, 323 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 19,2 mg (27% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 336 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,714 (1,68), 1,949 (0,76), 2,029 (0,69), 2,072 (0,96), 2,201 (16,00), 2,293 (1,37), 2,585 (1,67), 2,598 (2,00), 2,612 (1,02), 2,639 (0,61), 2,670 (0,45), 3,928 (0,55), 3,954 (0,54), 3,988 (0,53), 4,269 (0,58), 4,300 (0,50), 4,364 (0,45), 4,528 (1,44), 4,541 (2,10), 4,554 (1,49), 4,950 (5,39), 6,234 (3,50), 6,924 (0,44).

Ví dụ 418

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



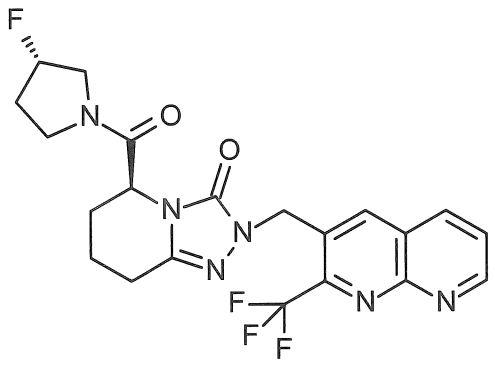
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (62,7 mg, 165 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (66 µl, 380 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (21,9 mg, 153 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 23,1 mg (38% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m /z = 483 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,63), -0,008 (16,00), 0,008 (12,96), 0,146 (1,63), 1,690 (1,01), 1,783 (1,30), 2,060 (1,95), 2,073 (2,17), 2,092 (2,06), 2,327 (1,23), 2,366 (1,27), 2,445 (1,16), 2,523 (4,45), 2,564 (2,39), 2,584 (2,79), 2,599 (2,57), 2,612 (1,92), 2,625 (1,41), 2,639 (1,48), 2,650 (2,46), 2,664 (1,88), 2,690 (1,09), 2,709 (1,23), 3,578 (1,85), 3,597 (3,00), 3,616 (1,48), 3,722 (1,16), 3,756 (1,34), 3,790 (0,76), 3,813 (2,28), 3,839 (1,52), 3,913 (0,58), 3,931 (1,30), 3,957 (0,87), 3,993 (0,43), 4,020 (0,76), 4,064 (0,69), 4,092 (0,47), 4,174 (0,47), 4,202 (0,76), 4,230 (0,80), 4,855 (1,05), 4,868 (1,70), 4,877 (1,01), 4,922 (1,12), 4,937 (1,67), 4,946 (1,01), 5,218 (10,28), 7,815 (2,68), 7,825 (2,79), 7,835 (2,75), 7,846 (2,79), 8,377 (4,16), 8,385 (4,02), 8,560 (3,40), 8,564 (3,44), 8,580 (3,29), 8,585 (3,11), 9,242 (3,73), 9,247 (3,95), 9,252 (3,87), 9,257 (3,55).

Ví dụ 419

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



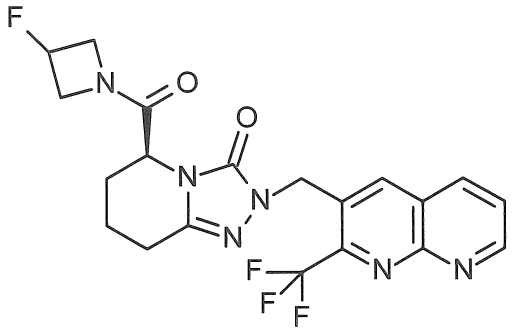
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (62,7 mg, 165 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (66 µl, 380 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (1:1) (19,2 mg, 153 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 36,2 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m /z = 465 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,73), -0,008 (16,00), 0,008 (12,57), 0,146 (1,73), 1,782 (0,41), 2,109 (0,72), 2,323 (0,90), 2,327 (1,17), 2,366 (1,13), 2,518 (4,56), 2,523 (3,76), 2,581 (0,45), 2,669 (1,51), 2,710 (1,24), 3,453 (11,33), 3,669 (0,72), 3,780 (0,53), 3,880 (0,53), 4,849 (0,49), 5,217 (2,30), 7,817 (0,90), 7,827 (0,90), 7,838 (0,87), 7,848 (0,90), 8,368 (1,69), 8,570 (0,79), 8,590 (0,72), 9,242 (0,87), 9,246 (0,90), 9,252 (0,87), 9,257 (0,79).

Ví dụ 420

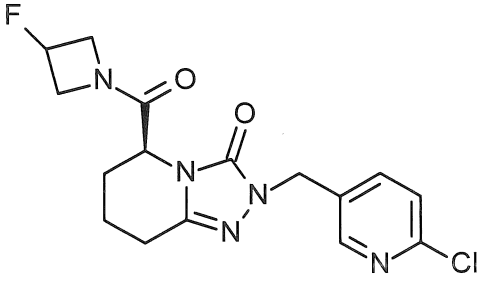
(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)-1,8-naphthyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 127 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (62,7 mg, 165 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (66 µl, 380 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (17,0 mg, 153 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 20,0 mg (35% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 451 [M +H]$^+$
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,80), -0,008 (16,00), 0,008 (14,79), 0,146 (1,84), 1,759 (1,34), 2,045 (1,72), 2,328 (1,59), 2,366 (1,55), 2,639 (2,64), 2,651 (1,51), 2,669 (2,14), 2,710 (1,51), 3,976 (0,96), 4,280 (0,88), 4,640 (2,26), 4,654 (3,35), 4,665 (2,18), 5,217 (8,00), 5,406 (0,63), 5,549 (0,63), 7,814 (3,18), 7,824 (3,18), 7,835 (3,35), 7,845 (3,31), 8,384 (3,77), 8,558 (2,35), 8,579 (2,30), 9,241 (3,39), 9,246 (3,64), 9,252 (3,73), 9,257 (3,35).

Ví dụ 421

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 162 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và

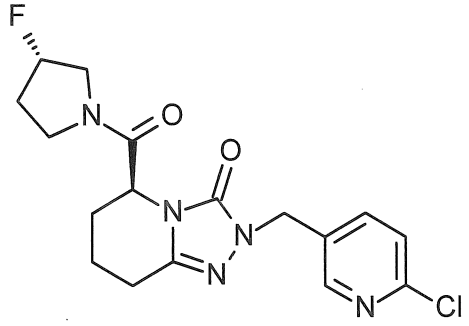
HBTU (79,8 mg, 211 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (85 µl, 490 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (21,7 mg, 194 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 21,0 mg (35% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,64), -0,008 (6,53), 0,008 (4,72), 0,146 (0,64), 1,648 (1,11), 1,662 (1,43), 1,672 (2,04), 1,696 (3,22), 1,707 (3,33), 1,719 (3,12), 1,956 (2,12), 1,966 (1,95), 2,002 (1,74), 2,012 (1,71), 2,023 (1,87), 2,327 (0,49), 2,523 (1,99), 2,576 (3,91), 2,590 (5,43), 2,604 (2,71), 2,619 (1,02), 2,632 (1,76), 2,646 (0,72), 2,670 (0,52), 3,897 (0,69), 3,926 (1,46), 3,957 (1,54), 3,989 (1,43), 4,020 (0,85), 4,154 (0,63), 4,169 (0,72), 4,185 (0,58), 4,208 (0,80), 4,223 (1,29), 4,238 (1,27), 4,253 (1,21), 4,270 (1,58), 4,291 (1,46), 4,322 (1,18), 4,360 (1,07), 4,394 (0,93), 4,429 (0,66), 4,456 (0,89), 4,503 (0,67), 4,518 (0,83), 4,538 (3,62), 4,551 (5,54), 4,564 (3,58), 4,598 (0,52), 4,632 (0,61), 4,646 (0,69), 4,659 (0,63), 4,684 (0,69), 4,700 (0,72), 4,724 (0,53), 4,883 (16,00), 5,351 (0,91), 5,406 (0,93), 5,494 (0,89), 5,541 (0,77), 5,548 (0,89), 6,515 (0,69), 7,503 (5,54), 7,523 (6,98), 7,694 (4,39), 7,714 (3,70), 8,305 (5,65).

Ví dụ 422

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 162 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (79,8 mg, 211 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (85 µl, 490 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua

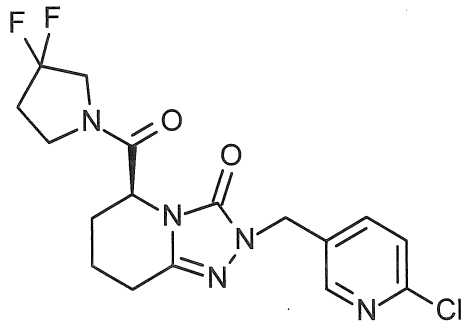
(24,4 mg, 194 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,1 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (1,05), 1,720 (2,57), 1,727 (2,64), 1,870 (0,64), 1,894 (0,61), 1,904 (0,81), 1,968 (0,58), 1,993 (1,05), 2,020 (1,59), 2,042 (1,32), 2,058 (1,52), 2,074 (1,86), 2,085 (2,16), 2,094 (2,00), 2,101 (2,00), 2,121 (1,39), 2,135 (1,42), 2,217 (0,95), 2,237 (0,88), 2,266 (1,15), 2,519 (3,96), 2,524 (4,19), 2,563 (1,96), 2,578 (1,66), 2,602 (2,47), 2,646 (0,91), 2,670 (0,41), 3,344 (1,01), 3,357 (0,85), 3,365 (0,81), 3,393 (0,81), 3,401 (0,78), 3,454 (0,64), 3,464 (0,64), 3,490 (0,85), 3,499 (0,74), 3,606 (0,74), 3,632 (2,77), 3,649 (2,27), 3,655 (2,06), 3,675 (1,76), 3,697 (1,22), 3,721 (1,32), 3,740 (2,10), 3,764 (1,69), 3,783 (1,22), 3,850 (2,40), 4,678 (1,32), 4,687 (1,52), 4,694 (1,56), 4,703 (1,25), 4,736 (1,69), 4,745 (1,83), 4,751 (1,89), 4,760 (1,35), 4,880 (16,00), 5,257 (1,18), 5,380 (1,52), 5,388 (1,49), 5,509 (0,88), 7,504 (4,87), 7,524 (5,92), 7,683 (2,23), 7,690 (3,92), 7,696 (2,44), 7,704 (1,83), 7,710 (3,11), 7,717 (1,76), 8,296 (4,06), 8,302 (3,55).

Ví dụ 423

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 162 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (79,8 mg, 211 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (85 µl, 490 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (27,9 mg, 194 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng

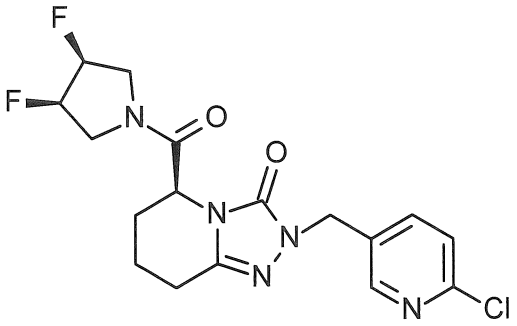
qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,2 mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,66 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,50), -0,008 (4,74), 0,008 (4,04), 0,146 (0,47), 1,660 (1,02), 1,727 (1,22), 1,996 (1,41), 2,007 (1,46), 2,043 (1,07), 2,050 (1,07), 2,059 (0,97), 2,073 (7,86), 2,328 (0,72), 2,366 (0,64), 2,380 (0,87), 2,409 (1,04), 2,424 (0,99), 2,451 (0,82), 2,560 (2,51), 2,569 (3,00), 2,585 (2,75), 2,602 (2,68), 2,645 (0,77), 2,670 (0,69), 2,710 (0,47), 3,529 (1,07), 3,535 (1,14), 3,546 (1,74), 3,556 (1,89), 3,565 (1,12), 3,575 (0,99), 3,665 (1,14), 3,699 (1,29), 3,742 (0,62), 3,776 (1,54), 3,807 (2,41), 3,825 (0,60), 3,886 (0,57), 3,906 (1,24), 3,931 (0,87), 3,951 (0,45), 3,990 (0,79), 4,018 (0,52), 4,034 (0,72), 4,061 (0,42), 4,144 (0,47), 4,175 (0,72), 4,200 (0,72), 4,749 (1,07), 4,764 (1,44), 4,773 (1,04), 4,821 (1,12), 4,836 (1,46), 4,845 (1,19), 4,884 (16,00), 7,505 (4,99), 7,525 (6,28), 7,686 (3,32), 7,692 (3,40), 7,707 (2,70), 7,713 (2,73), 8,296 (4,94), 8,302 (4,79).

Ví dụ 424

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (70,0 mg, 227 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,0 ml), và HBTU (112 mg, 295 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 680 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (39,1 mg, 272 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải:

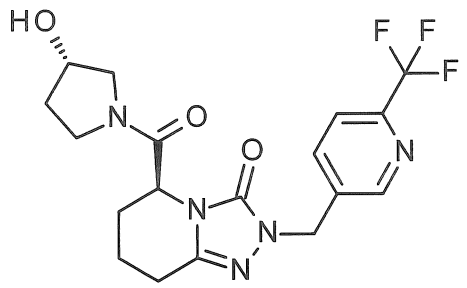
gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 66,6 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,29), -0,008 (12,08), 0,008 (10,65), 0,146 (1,38), 1,656 (1,21), 1,729 (1,51), 1,968 (1,25), 2,013 (1,73), 2,073 (3,54), 2,327 (1,60), 2,366 (1,12), 2,563 (2,59), 2,588 (2,33), 2,601 (2,93), 2,644 (1,08), 2,669 (1,73), 2,710 (1,25), 3,532 (1,25), 3,577 (0,82), 3,626 (0,99), 3,683 (1,51), 3,700 (1,51), 3,731 (1,29), 3,752 (1,21), 3,866 (0,78), 3,937 (0,95), 3,973 (0,86), 3,988 (0,91), 4,170 (0,91), 4,797 (3,19), 4,884 (16,00), 5,274 (0,95), 5,349 (0,91), 5,389 (1,16), 7,506 (4,27), 7,526 (5,13), 7,680 (1,94), 7,688 (3,15), 7,695 (2,42), 7,709 (2,59), 7,716 (1,90), 8,297 (5,65).

Ví dụ 425

(5S)-5-{[(3S)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 175 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HATU (86,6 mg, 228 µmol) và trietylamin (73 µl, 530 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (26,0 mg, 210 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,00 mg (độ tinh khiết 92%, 1% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

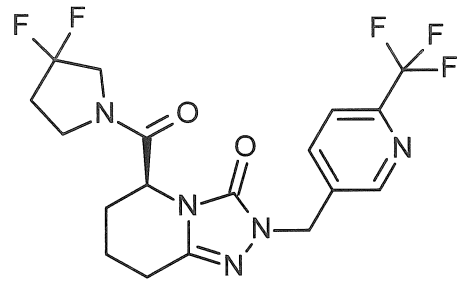
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,69), 0,008 (0,58), 1,637 (0,77), 1,644 (0,75), 1,650 (0,83), 1,663 (1,03), 1,677 (0,98), 1,689 (0,86), 1,736 (2,05), 1,751 (1,94),

1,774 (1,47), 1,783 (1,06), 1,828 (0,46), 1,840 (0,61), 1,851 (1,28), 1,862 (1,57), 1,873 (1,33), 1,883 (1,65), 1,894 (1,33), 1,905 (0,93), 1,939 (0,53), 1,973 (1,71), 1,985 (1,87), 1,997 (2,24), 2,007 (2,18), 2,019 (2,06), 2,029 (1,92), 2,036 (1,50), 2,045 (1,31), 2,057 (1,10), 2,065 (1,19), 2,073 (1,20), 2,523 (1,16), 2,561 (1,75), 2,575 (1,29), 2,597 (1,55), 2,608 (2,72), 2,619 (1,46), 2,638 (0,72), 2,650 (1,08), 2,661 (0,60), 3,204 (0,72), 3,236 (1,03), 3,343 (1,75), 3,369 (1,82), 3,379 (2,23), 3,397 (1,40), 3,419 (0,57), 3,434 (0,59), 3,443 (0,61), 3,457 (1,07), 3,464 (1,17), 3,473 (0,55), 3,485 (1,17), 3,550 (0,84), 3,567 (1,42), 3,573 (1,63), 3,589 (1,08), 3,599 (0,79), 3,640 (0,94), 3,651 (1,41), 3,667 (0,92), 3,678 (1,09), 3,756 (0,58), 4,270 (1,41), 4,363 (1,43), 4,696 (0,83), 4,705 (0,97), 4,712 (1,06), 4,720 (0,84), 4,739 (1,24), 4,752 (1,60), 4,761 (1,16), 4,806 (0,64), 4,815 (0,73), 4,821 (0,85), 4,830 (0,66), 4,964 (2,61), 5,005 (10,49), 5,078 (2,55), 5,087 (2,46), 7,909 (16,00), 8,640 (4,92).

Ví dụ 426

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 85%, 248 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (122 mg, 323 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 750 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (42,8 mg, 298 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (122 mg, 323 µmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (42,8 mg, 298 µmol) được thêm tiếp vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 750 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản

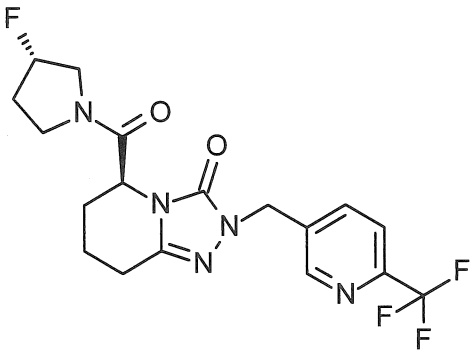
phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 79,6 mg (72% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,48), -0,008 (6,41), 0,008 (3,51), 0,146 (0,45), 1,375 (0,48), 1,405 (1,49), 1,663 (1,24), 1,673 (1,15), 1,736 (1,52), 1,753 (1,60), 1,879 (0,96), 1,973 (1,38), 2,008 (1,88), 2,018 (1,83), 2,033 (1,72), 2,043 (1,49), 2,051 (1,35), 2,059 (1,24), 2,073 (1,86), 2,087 (0,90), 2,327 (0,59), 2,366 (0,93), 2,382 (1,12), 2,410 (1,77), 2,430 (2,33), 2,524 (3,77), 2,569 (3,63), 2,579 (2,76), 2,593 (2,87), 2,610 (3,09), 2,623 (1,63), 2,641 (0,70), 2,653 (1,01), 2,665 (0,96), 2,710 (0,53), 3,534 (1,38), 3,541 (1,55), 3,551 (2,11), 3,561 (2,17), 3,570 (1,29), 3,580 (1,07), 3,637 (0,45), 3,670 (1,32), 3,704 (1,52), 3,738 (0,79), 3,747 (0,93), 3,782 (1,97), 3,813 (2,59), 3,830 (0,70), 3,847 (0,42), 3,891 (0,76), 3,910 (1,49), 3,928 (0,84), 3,936 (1,04), 3,954 (0,53), 3,965 (0,51), 3,994 (0,93), 4,009 (0,51), 4,023 (0,70), 4,038 (0,84), 4,065 (0,51), 4,149 (0,59), 4,180 (0,84), 4,205 (0,87), 4,767 (1,35), 4,781 (1,69), 4,791 (1,21), 4,837 (1,32), 4,847 (1,52), 4,853 (1,63), 4,862 (1,15), 4,970 (0,56), 5,011 (14,23), 7,909 (16,00), 7,912 (15,38), 8,641 (5,34).

Ví dụ 427

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (1000 mg, 2,92 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (18 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (1,44 g, 3,80 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,5 ml, 8,8 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (404 mg, 3,21 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. N,N-Diisopropyletylamin (1,5 ml, 8,8 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy lại ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn

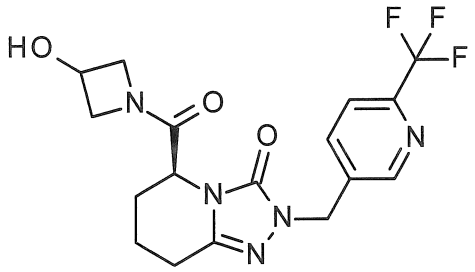
hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 797 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,38), 0,008 (1,26), 1,701 (1,17), 1,712 (1,38), 1,726 (2,00), 1,736 (2,23), 1,883 (0,48), 1,906 (0,51), 1,923 (0,69), 1,997 (0,78), 2,005 (0,71), 2,022 (0,83), 2,032 (1,29), 2,053 (1,08), 2,073 (2,09), 2,088 (1,68), 2,104 (2,05), 2,124 (1,15), 2,139 (1,40), 2,173 (0,41), 2,221 (0,76), 2,243 (0,69), 2,256 (0,74), 2,270 (1,03), 2,327 (0,53), 2,366 (0,55), 2,519 (2,48), 2,523 (2,09), 2,562 (1,54), 2,566 (1,52), 2,572 (1,59), 2,588 (1,33), 2,614 (2,30), 2,657 (0,90), 2,670 (0,87), 2,710 (0,53), 3,275 (0,69), 3,350 (0,62), 3,362 (0,60), 3,371 (0,64), 3,398 (0,74), 3,407 (0,74), 3,459 (0,55), 3,468 (0,57), 3,495 (0,78), 3,504 (0,74), 3,610 (0,51), 3,637 (2,16), 3,654 (1,86), 3,661 (1,86), 3,681 (1,54), 3,703 (0,97), 3,727 (1,06), 3,746 (1,89), 3,769 (1,36), 3,775 (1,40), 3,789 (1,15), 3,857 (2,28), 4,694 (1,10), 4,703 (1,33), 4,710 (1,38), 4,719 (1,10), 4,752 (1,43), 4,761 (1,56), 4,767 (1,82), 4,776 (1,36), 5,008 (14,51), 5,260 (1,13), 5,383 (1,33), 5,391 (1,40), 5,511 (0,78), 7,911 (16,00), 7,914 (10,30), 8,642 (4,76).

Ví dụ 428

(5S)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (65,0 mg, 190 µmol) đầu tiên được nạp vào THF ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (93,9 mg, 247 µmol) và trietylamin (79 µl, 570 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua

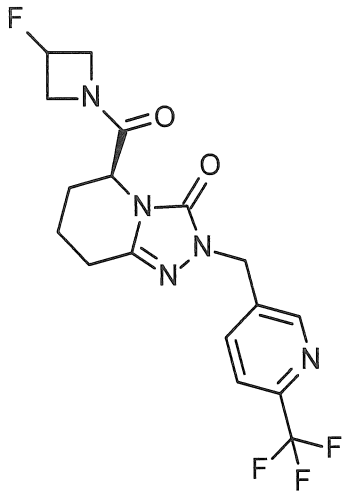
(25,0 mg, 228 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,00 mg (1% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,09), -0,008 (15,61), 0,008 (16,00), 0,146 (2,16), 2,327 (4,71), 2,366 (2,16), 2,669 (4,41), 2,709 (2,40), 4,534 (2,09), 5,010 (4,48), 5,803 (1,93), 7,908 (5,87), 8,644 (3,25).

Ví dụ 429

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 292 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (144 mg, 380 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 880 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (39,1 mg, 351 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm,

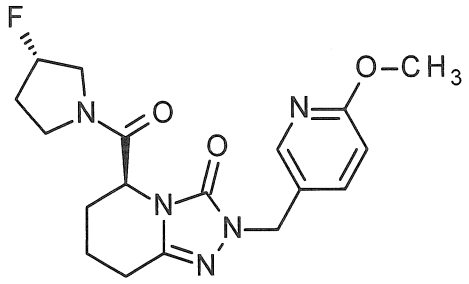
và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 74,0 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,658 (1,45), 1,670 (1,85), 1,683 (2,02), 1,694 (2,48), 1,708 (2,77), 1,961 (1,98), 1,975 (1,90), 2,004 (1,65), 2,025 (1,68), 2,359 (0,41), 2,579 (3,40), 2,593 (4,36), 2,606 (2,24), 2,622 (0,89), 2,635 (1,39), 2,648 (0,64), 2,662 (0,41), 3,898 (0,65), 3,925 (1,33), 3,956 (1,38), 3,986 (1,29), 4,017 (0,76), 4,153 (0,58), 4,168 (0,66), 4,181 (0,58), 4,206 (0,78), 4,222 (1,20), 4,236 (1,17), 4,250 (1,09), 4,269 (1,43), 4,290 (1,27), 4,321 (0,95), 4,359 (1,03), 4,393 (0,82), 4,429 (0,61), 4,455 (0,79), 4,505 (0,69), 4,518 (0,83), 4,550 (3,29), 4,562 (4,78), 4,575 (3,11), 4,597 (0,48), 4,630 (0,56), 4,646 (0,65), 4,681 (0,63), 4,699 (0,62), 4,724 (0,46), 5,004 (12,79), 5,347 (0,79), 5,401 (0,77), 5,489 (0,79), 5,543 (0,75), 7,905 (16,00), 8,642 (6,38).

Ví dụ 430

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



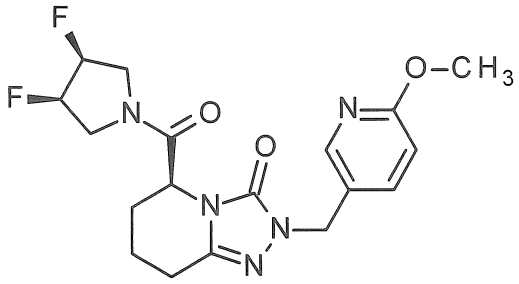
Axit (5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic 390 mg, 1,28 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và HBTU (632 mg, 1,67 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (670 µl, 3,8 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (193 mg, 1,54 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 98,9 mg (20% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,57 phút; MS (ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,34), 0,008 (1,26), 1,706 (0,98), 1,718 (1,14), 2,003 (0,53), 2,048 (0,45), 2,073 (0,60), 2,083 (0,66), 2,108 (0,58), 2,134 (0,43), 2,524 (1,18), 2,565 (0,60), 2,593 (0,91), 3,632 (1,01), 3,650 (0,75), 3,677 (0,48), 3,718 (0,42), 3,736 (0,77), 3,765 (0,54), 3,781 (0,53), 3,827 (16,00), 3,851 (0,91), 4,661 (0,43), 4,671 (0,50), 4,677 (0,55), 4,686 (0,45), 4,719 (0,57), 4,727 (0,67), 4,734 (0,76), 4,743 (0,60), 4,762 (5,88), 5,258 (0,42), 5,389 (0,56), 6,784 (2,23), 6,806 (2,39), 7,551 (0,72), 7,557 (1,53), 7,563 (0,93), 7,572 (0,71), 7,578 (1,46), 7,584 (0,86), 8,054 (1,92).

Ví dụ 431

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (390 mg, 1,28 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và HBTU (632 mg, 1,67 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (670 µl, 3,8 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (221 mg, 1,54 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 111 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

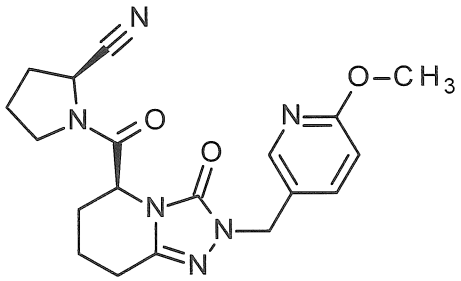
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,88), 0,008 (0,85), 1,657 (0,55), 1,695 (0,52), 1,707 (0,63), 1,716 (0,71), 1,730 (0,60), 1,948 (0,53), 1,956 (0,47), 1,994 (0,68), 2,003 (0,53), 2,018 (0,42), 2,029 (0,48), 2,037 (0,53), 2,045 (0,50), 2,052 (0,41), 2,073 (0,81), 2,525 (0,94), 2,575 (0,99), 2,588 (1,28), 2,599 (0,72), 2,630 (0,43), 3,482 (0,43), 3,491 (0,41), 3,532 (0,52), 3,539 (0,47), 3,625 (0,42), 3,666 (0,41), 3,679 (0,56), 3,686 (0,47), 3,699 (0,72), 3,713 (0,46), 3,722 (0,55), 3,752 (0,47), 3,764 (0,45), 3,825 (14,71),

3,828 (16,00), 3,935 (0,40), 4,169 (0,44), 4,766 (8,26), 5,275 (0,42), 5,376 (0,42), 5,386 (0,47), 5,398 (0,40), 6,785 (1,86), 6,806 (2,01), 7,547 (0,88), 7,555 (1,43), 7,562 (1,08), 7,569 (0,92), 7,576 (1,40), 7,583 (1,01), 8,054 (2,30).

Ví dụ 432

(2S)-1-({(5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl}carbonyl)pyrolidine-2-carbonitrile



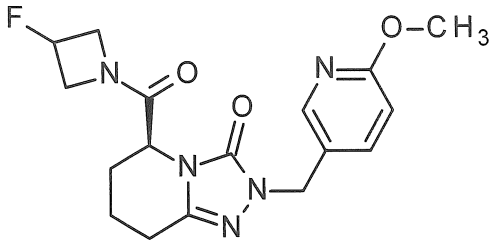
Axit (5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (390 mg, 1,28 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và HBTU (632 mg, 1,67 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (670 µl, 3,8 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (2S)-pyrolidine-2-carbonitril hydroclorua (204 mg, 1,54 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 109 mg (18% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,93), 0,008 (0,87), 1,988 (0,50), 2,027 (0,70), 2,045 (0,98), 2,059 (1,43), 2,076 (1,42), 2,093 (0,73), 2,104 (0,58), 2,115 (0,48), 2,135 (0,50), 2,148 (0,61), 2,159 (0,53), 2,206 (0,71), 2,225 (0,67), 2,237 (0,42), 2,562 (0,56), 2,573 (0,59), 2,587 (0,46), 2,608 (0,41), 2,620 (0,75), 2,632 (0,43), 2,899 (0,83), 3,670 (1,14), 3,686 (2,31), 3,703 (1,10), 3,828 (16,00), 4,767 (3,05), 4,772 (2,80), 4,786 (0,78), 4,793 (1,36), 4,803 (1,54), 4,813 (1,53), 4,823 (0,80), 6,788 (1,71), 6,810 (1,83), 7,550 (1,02), 7,556 (1,09), 7,571 (1,03), 7,577 (1,07), 8,051 (1,46), 8,056 (1,52).

Ví dụ 433

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



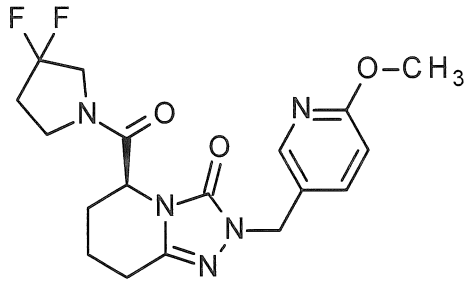
Axit (5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (390 mg, 1,28 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và HBTU (632 mg, 1,67 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (670 µl, 3,8 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (172 mg, 1,54 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 82,9 mg (18% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,55 phút; MS (ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,77), 0,008 (0,79), 1,697 (1,16), 1,940 (0,55), 2,002 (0,46), 2,013 (0,50), 2,524 (1,06), 2,564 (1,20), 2,578 (1,49), 2,591 (0,77), 2,620 (0,48), 3,825 (16,00), 3,955 (0,41), 4,252 (0,44), 4,517 (0,94), 4,529 (1,44), 4,542 (0,94), 4,769 (4,35), 6,783 (1,53), 6,804 (1,66), 7,561 (1,13), 7,582 (1,11), 8,061 (1,73).

Ví dụ 434

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (390 mg, 1,28 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và HBTU (632 mg, 1,67 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (670 µl, 3,8 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-

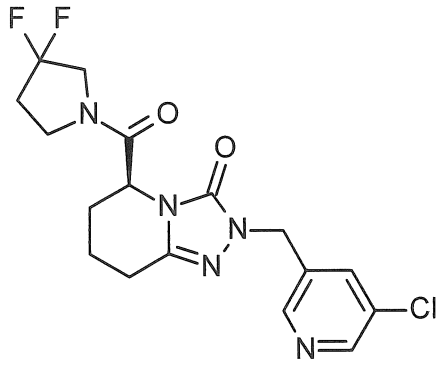
diflopyrolidin hydroclorua (221 mg, 1,54 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 113 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,54), 0,008 (0,53), 1,688 (0,41), 1,711 (0,48), 1,970 (0,42), 1,978 (0,42), 1,988 (0,48), 1,996 (0,44), 2,003 (0,43), 2,571 (1,03), 2,587 (1,08), 2,602 (0,57), 3,535 (0,42), 3,544 (0,64), 3,555 (0,70), 3,663 (0,41), 3,697 (0,46), 3,776 (0,65), 3,805 (0,80), 3,826 (16,00), 3,906 (0,47), 4,728 (0,41), 4,737 (0,47), 4,743 (0,54), 4,752 (0,49), 4,766 (6,00), 4,802 (0,43), 4,812 (0,47), 4,817 (0,53), 6,784 (1,80), 6,806 (1,94), 7,553 (1,14), 7,559 (1,17), 7,574 (1,11), 7,580 (1,14), 8,052 (1,50), 8,058 (1,50).

Ví dụ 435

(5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



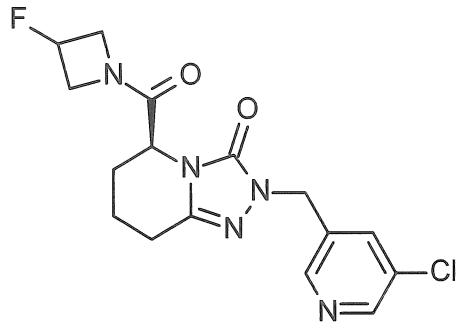
Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,3 mg, 260 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (128 mg, 338 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (44,8 mg, 312 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,0 mg (31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,81), -0,008 (16,00), 0,008 (13,78), 0,146 (1,81), 1,672 (0,93), 1,733 (1,14), 1,882 (1,08), 1,975 (1,60), 2,072 (1,08), 2,327 (2,12), 2,366 (2,01), 2,572 (2,84), 2,583 (2,22), 2,598 (2,01), 2,616 (2,22), 2,669 (2,43), 2,709 (1,91), 3,550 (1,55), 3,561 (1,65), 3,670 (0,98), 3,704 (1,19), 3,744 (0,72), 3,777 (1,34), 3,809 (2,01), 3,893 (0,62), 3,911 (1,19), 3,937 (0,83), 3,990 (0,72), 4,033 (0,72), 4,182 (0,72), 4,204 (0,72), 4,765 (0,98), 4,780 (1,34), 4,852 (1,29), 4,917 (13,42), 7,757 (4,34), 8,421 (4,44), 8,562 (4,03), 8,568 (3,77).

Ví dụ 436

(5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,3 mg, 260 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (128 mg, 338 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidin hydroclorua (34,8 mg, 312 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (49 mg, 130 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (23 µl, 125 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 49,1 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

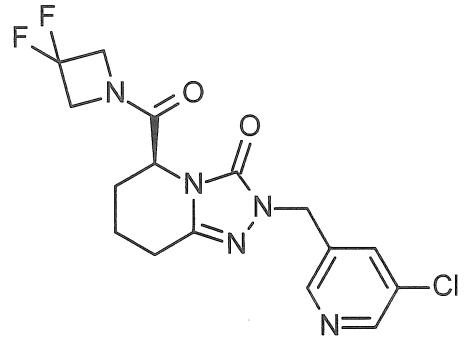
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,57 phút; MS (ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,83), 0,008 (0,80), 1,651 (0,61), 1,665 (0,79), 1,675 (1,03), 1,690 (1,16), 1,700 (1,51), 1,714 (1,68), 1,723 (1,58), 1,909 (0,49), 1,953 (0,99), 1,963 (1,10), 1,972 (1,01), 1,986 (0,90), 1,995 (0,74), 2,012 (0,88), 2,022

(0,90), 2,032 (0,99), 2,057 (0,66), 2,074 (16,00), 2,520 (1,07), 2,524 (0,97), 2,566 (1,41), 2,573 (1,38), 2,591 (2,03), 2,605 (2,84), 2,618 (1,45), 2,634 (0,55), 2,646 (0,92), 2,660 (0,43), 2,690 (0,60), 3,932 (0,79), 3,962 (0,80), 3,994 (0,79), 4,023 (0,46), 4,215 (0,43), 4,228 (0,70), 4,243 (0,67), 4,257 (0,64), 4,274 (0,83), 4,297 (0,77), 4,327 (0,60), 4,366 (0,55), 4,400 (0,50), 4,461 (0,51), 4,524 (0,43), 4,556 (2,02), 4,568 (2,95), 4,581 (2,13), 4,921 (8,65), 5,192 (0,68), 5,347 (0,77), 5,354 (0,83), 5,402 (0,67), 5,410 (0,72), 5,490 (0,53), 5,497 (0,60), 5,545 (0,50), 5,552 (0,56), 7,775 (2,69), 8,432 (4,55), 8,572 (3,67), 8,577 (3,79).

Ví dụ 437

(5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,3 mg, 260 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (128 mg, 338 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-difloazetidine hydroclorua (40,4 mg, 312 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. HBTU (49 mg, 130 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (23 µl, 125 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,8 mg (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

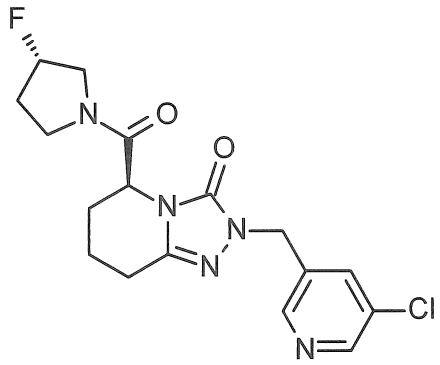
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,59), -0,008 (5,47), 0,008 (4,69), 0,146 (0,60), 1,695 (1,59), 1,710 (2,35), 1,720 (2,72), 1,734 (1,99), 1,958 (0,72), 1,970 (0,76), 1,981 (1,13), 1,995 (1,53), 2,027 (0,83), 2,036 (1,05), 2,051 (1,54), 2,061 (1,18), 2,073

(1,96), 2,087 (0,63), 2,327 (0,67), 2,366 (0,54), 2,523 (2,30), 2,565 (1,83), 2,580 (2,04), 2,587 (2,00), 2,600 (2,59), 2,613 (3,34), 2,626 (1,60), 2,641 (0,58), 2,654 (0,92), 2,669 (1,03), 2,710 (0,51), 4,339 (1,04), 4,367 (1,75), 4,390 (1,76), 4,421 (1,05), 4,607 (2,34), 4,622 (3,64), 4,634 (2,33), 4,728 (1,10), 4,758 (1,26), 4,790 (0,59), 4,822 (0,57), 4,851 (1,25), 4,882 (1,12), 4,924 (16,00), 7,768 (5,18), 7,773 (3,13), 8,428 (5,44), 8,432 (5,42), 8,565 (4,90), 8,571 (4,84).

Ví dụ 438

(5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,3 mg, 260 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (128 mg, 338 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (39,2 mg, 312 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (49 mg, 130 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (23 µl, 125 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,6 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

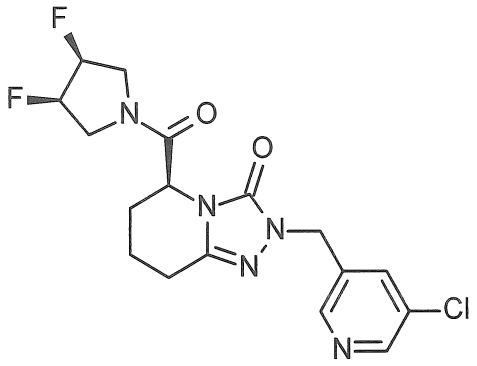
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,20), 0,008 (0,99), 1,177 (0,44), 1,410 (0,46), 1,700 (1,25), 1,711 (1,50), 1,725 (2,19), 1,734 (2,40), 1,877 (0,52), 1,911 (0,70), 1,997 (0,86), 2,029 (1,30), 2,051 (0,98), 2,067 (1,28), 2,078 (1,62), 2,088 (1,79), 2,103 (2,22), 2,138 (1,51), 2,221 (0,81), 2,242 (0,75), 2,270 (1,07), 2,524 (1,52), 2,566 (1,62),

2,570 (1,54), 2,576 (1,72), 2,592 (1,47), 2,619 (2,43), 2,661 (1,02), 2,670 (0,75), 2,891 (0,42), 3,274 (0,51), 3,293 (0,65), 3,303 (0,97), 3,321 (1,00), 3,331 (0,68), 3,349 (0,59), 3,362 (0,61), 3,371 (0,69), 3,398 (0,80), 3,406 (0,81), 3,460 (0,67), 3,468 (0,69), 3,495 (0,93), 3,504 (0,91), 3,613 (0,95), 3,637 (3,39), 3,655 (3,06), 3,660 (3,02), 3,681 (3,39), 3,705 (3,85), 3,723 (4,42), 3,743 (5,52), 3,770 (4,46), 3,778 (4,07), 3,816 (2,19), 3,855 (3,39), 4,695 (1,16), 4,704 (1,42), 4,710 (1,48), 4,719 (1,18), 4,752 (1,50), 4,761 (1,71), 4,768 (1,94), 4,776 (1,44), 4,915 (16,00), 5,260 (1,18), 5,384 (1,48), 5,391 (1,55), 5,512 (0,86), 7,756 (4,66), 7,761 (5,11), 8,422 (6,31), 8,564 (5,64), 8,569 (5,61).

Ví dụ 439

(5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



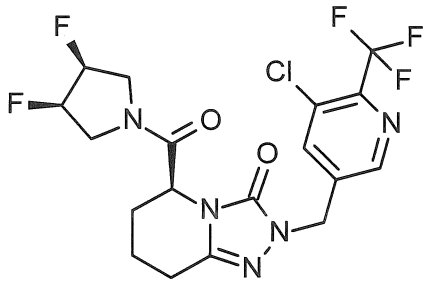
Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,3 mg, 260 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (128 mg, 338 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (44,8 mg, 312 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (49 mg, 130 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (23 µl, 125 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (49 mg, 130 µmol), N,N-diisopropyletylamin (23 µl, 125 µmol) và (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (19 mg, 130 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 15,1 mg (15% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,42), -0,008 (4,20), 0,008 (3,95), 0,146 (0,45), 1,659 (1,27), 1,685 (0,73), 1,732 (1,72), 1,938 (0,60), 1,972 (1,30), 1,994 (1,06), 2,014 (1,71), 2,038 (1,11), 2,049 (1,17), 2,056 (1,27), 2,064 (1,29), 2,073 (3,97), 2,084 (0,91), 2,091 (0,96), 2,099 (0,83), 2,327 (0,49), 2,366 (0,60), 2,523 (2,56), 2,561 (1,97), 2,565 (1,88), 2,576 (2,48), 2,586 (1,71), 2,591 (1,64), 2,600 (2,40), 2,614 (3,24), 2,626 (1,90), 2,645 (0,71), 2,656 (1,13), 2,669 (1,04), 2,709 (0,60), 2,829 (0,45), 2,849 (0,88), 2,867 (0,47), 3,456 (0,56), 3,481 (0,65), 3,490 (1,14), 3,501 (0,87), 3,524 (1,00), 3,536 (1,37), 3,545 (1,36), 3,555 (0,84), 3,568 (0,57), 3,578 (0,75), 3,588 (0,49), 3,618 (0,81), 3,631 (0,91), 3,650 (0,57), 3,664 (0,71), 3,673 (0,92), 3,687 (1,51), 3,704 (1,64), 3,714 (6,37), 3,725 (1,80), 3,741 (1,11), 3,756 (1,34), 3,768 (1,56), 3,789 (0,84), 3,802 (0,68), 3,871 (0,84), 3,890 (0,49), 3,913 (0,73), 3,925 (0,89), 3,939 (0,91), 3,954 (0,54), 3,975 (0,88), 3,989 (0,94), 4,004 (0,58), 4,018 (0,54), 4,133 (0,54), 4,148 (0,71), 4,161 (0,62), 4,175 (1,03), 4,188 (0,69), 4,201 (0,58), 4,216 (0,57), 4,801 (2,22), 4,813 (3,34), 4,823 (2,17), 4,917 (16,00), 5,255 (0,84), 5,266 (0,88), 5,276 (1,00), 5,287 (0,83), 5,298 (0,62), 5,312 (0,61), 5,330 (0,73), 5,338 (0,71), 5,351 (0,76), 5,366 (0,69), 5,379 (0,91), 5,389 (1,06), 5,399 (0,85), 5,408 (0,95), 5,417 (0,85), 5,429 (0,65), 5,442 (0,64), 5,451 (0,68), 5,458 (0,71), 5,473 (0,76), 5,481 (0,75), 5,495 (0,62), 6,826 (1,08), 6,847 (1,30), 7,099 (1,17), 7,121 (1,00), 7,753 (3,97), 7,758 (4,19), 8,419 (5,98), 8,564 (4,00).

Ví dụ 440

(5S)-2-{[5-Clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[5-Clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (35,0 mg, 92,9 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (45,8 mg, 121 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (49 µl, 280 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (16,0 mg, 111 µmol) được thêm vào và hỗn hợp

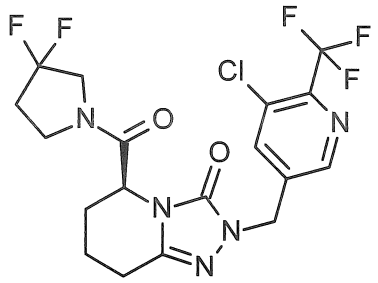
phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 25,0 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,49), -0,008 (13,42), 0,008 (10,58), 0,146 (1,49), 1,640 (1,49), 1,752 (1,90), 2,032 (2,58), 2,073 (2,31), 2,328 (4,34), 2,366 (2,98), 2,523 (12,20), 2,583 (2,85), 2,622 (3,39), 2,670 (4,88), 2,710 (3,12), 3,494 (1,63), 3,621 (1,22), 3,691 (2,17), 3,930 (1,08), 3,979 (1,08), 4,176 (1,22), 4,826 (3,80), 5,041 (16,00), 5,390 (1,36), 7,035 (9,63), 8,066 (6,10), 8,538 (8,14).

Ví dụ 441

(5S)-2-{[5-Clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[5-Clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (35,0 mg, 92,9 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (45,8 mg, 121 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (49 µl, 280 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (16,0 mg, 111 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 27,0 mg (62% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

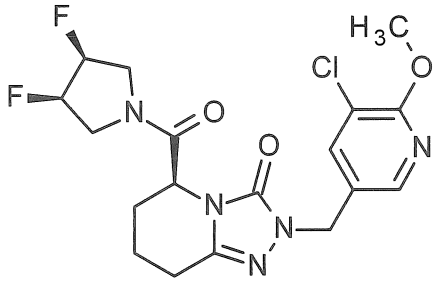
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,15), -0,008 (10,01), 0,008 (8,29), 0,146 (1,04), 1,656 (1,27), 1,746 (1,61), 2,020 (2,07), 2,327 (2,65), 2,366 (3,57), 2,383

(1,15), 2,411 (1,50), 2,432 (1,50), 2,452 (1,38), 2,523 (11,28), 2,564 (4,14), 2,579 (3,22), 2,590 (3,68), 2,604 (2,99), 2,623 (3,34), 2,665 (3,11), 2,669 (3,34), 2,709 (2,99), 3,542 (1,84), 3,563 (2,65), 3,573 (1,50), 3,582 (1,38), 3,676 (1,61), 3,709 (1,73), 3,745 (1,38), 3,778 (1,96), 3,813 (2,99), 3,831 (0,81), 3,894 (0,92), 3,912 (1,73), 3,939 (1,15), 3,996 (1,15), 4,038 (1,04), 4,067 (0,69), 4,154 (0,58), 4,186 (0,92), 4,210 (0,92), 4,242 (0,46), 4,781 (1,38), 4,795 (1,96), 4,805 (1,38), 4,849 (1,50), 4,864 (1,96), 4,873 (1,38), 5,040 (16,00), 8,068 (5,99), 8,538 (5,87).

Ví dụ 442

(5S)-2-[(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 236 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (116 mg, 307 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 710 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (40,7 mg, 283 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,0 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

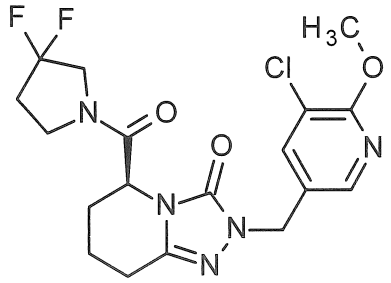
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,46), 0,008 (2,19), 1,654 (0,57), 1,723 (0,70), 1,956 (0,53), 2,001 (0,70), 2,024 (0,45), 2,035 (0,49), 2,043 (0,55), 2,051 (0,51), 2,060 (0,43), 2,073 (2,65), 2,562 (1,13), 2,572 (0,79), 2,586 (1,04), 2,599 (1,36), 2,611 (0,79), 2,642 (0,49), 2,670 (0,45), 3,486 (0,49), 3,523 (0,43), 3,532 (0,57), 3,541 (0,57), 3,626 (0,43), 3,668 (0,43), 3,682 (0,62), 3,700 (0,74), 3,721 (0,62), 3,734 (0,42), 3,751 (0,49), 3,765 (0,51), 3,924 (14,47), 3,926 (16,00), 3,972 (0,42), 3,985 (0,43), 4,171 (0,45),

4,792 (1,87), 4,804 (8,38), 5,254 (0,42), 5,266 (0,43), 5,276 (0,47), 5,375 (0,45), 5,388 (0,51), 5,399 (0,42), 5,407 (0,40), 7,739 (1,63), 7,745 (2,99), 7,750 (1,89), 8,015 (1,65), 8,021 (3,08), 8,026 (1,76).

Ví dụ 443

(5S)-2-[(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



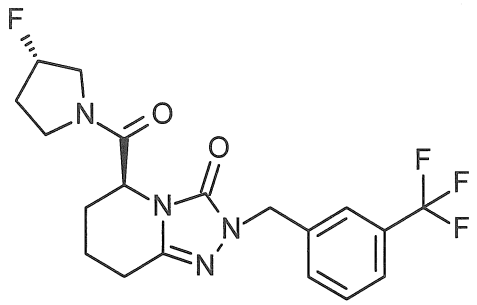
Axit (5S)-2-[(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 236 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (116 mg, 307 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 710 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (40,7 mg, 283 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 35,0 mg (35% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,41 phút; MS (ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,15), 0,008 (1,91), 1,722 (0,45), 1,972 (0,71), 1,996 (0,50), 2,073 (0,45), 2,328 (0,43), 2,524 (1,63), 2,569 (1,20), 2,586 (1,03), 2,601 (1,03), 2,670 (0,49), 3,528 (0,41), 3,537 (0,45), 3,546 (0,65), 3,557 (0,73), 3,667 (0,43), 3,700 (0,49), 3,775 (0,64), 3,805 (0,84), 3,909 (0,58), 3,925 (16,00), 4,759 (0,54), 4,769 (0,41), 4,805 (6,06), 4,832 (0,60), 4,842 (0,49), 7,744 (2,13), 7,749 (2,24), 8,020 (1,96), 8,025 (1,94).

Ví dụ 444

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



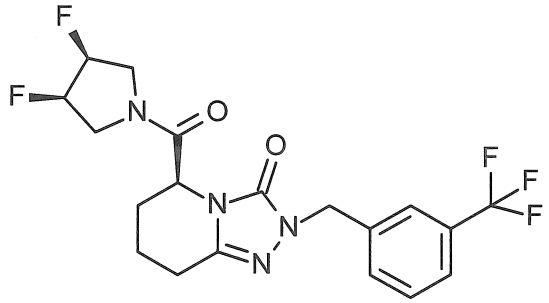
Axit (5S)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (70,0 mg, 205 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HATU (101 mg, 267 µmol) và trietylamin (86 µl, 620 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (30,9 mg, 246 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 36,9 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,49 phút; MS (ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,84), 0,008 (1,64), 1,163 (0,63), 1,633 (0,62), 1,642 (0,77), 1,655 (0,92), 1,667 (1,04), 1,681 (0,99), 1,707 (1,53), 1,719 (2,14), 1,731 (2,70), 1,741 (2,21), 1,909 (0,49), 1,968 (0,74), 1,997 (2,63), 2,027 (1,41), 2,037 (1,44), 2,049 (1,05), 2,065 (1,42), 2,072 (3,24), 2,080 (1,67), 2,089 (1,84), 2,101 (2,01), 2,137 (1,51), 2,174 (0,50), 2,220 (0,91), 2,257 (1,10), 2,269 (1,15), 2,327 (0,55), 2,366 (0,43), 2,523 (2,43), 2,567 (2,31), 2,584 (1,52), 2,597 (1,92), 2,609 (3,44), 2,621 (2,07), 2,639 (0,82), 2,650 (1,26), 2,665 (0,98), 2,710 (0,48), 3,274 (0,47), 3,352 (0,69), 3,363 (1,15), 3,381 (0,87), 3,393 (0,71), 3,407 (0,80), 3,468 (0,52), 3,494 (0,59), 3,505 (1,14), 3,524 (1,79), 3,552 (1,39), 3,570 (1,09), 3,596 (2,27), 3,613 (0,45), 3,638 (1,50), 3,655 (1,92), 3,681 (1,22), 3,696 (0,75), 3,724 (0,78), 3,744 (1,50), 3,772 (1,20), 3,784 (1,18), 3,855 (1,53), 3,922 (0,58), 3,946 (1,15), 3,969 (0,53), 3,983 (0,47), 4,011 (0,55), 4,043 (0,44), 4,698 (0,75), 4,706 (0,90), 4,713 (0,96), 4,722 (0,74), 4,754 (0,99), 4,763 (1,08), 4,770 (1,21), 4,779 (0,91), 4,824 (0,79), 4,838 (1,28), 4,848 (0,82), 4,861 (0,92), 4,869 (1,02), 4,876 (1,13), 4,885 (1,03), 4,930 (16,00), 5,261 (1,04), 5,270 (1,03), 5,348 (0,69), 5,393 (1,16), 5,481 (0,68), 5,512 (0,56), 7,508 (2,41), 7,527 (4,04), 7,572 (2,77), 7,591 (5,41), 7,620 (5,71), 7,648 (4,73), 7,667 (2,61).

Ví dụ 445

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 176 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (86,7 mg, 229 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (92 µl, 530 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (30,3 mg, 211 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 41,9 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

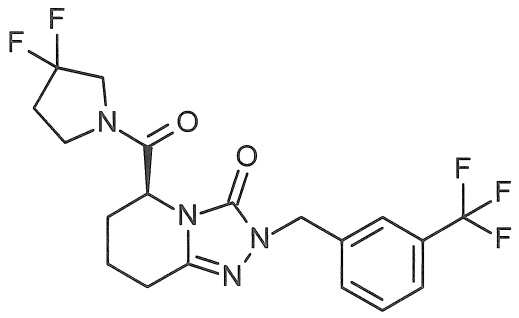
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,53), -0,008 (5,75), 0,008 (4,69), 0,146 (0,53), 1,244 (0,79), 1,259 (0,86), 1,274 (0,53), 1,667 (1,25), 1,731 (1,52), 1,937 (0,51), 1,971 (1,17), 2,012 (1,57), 2,036 (1,01), 2,054 (1,16), 2,063 (1,11), 2,073 (2,67), 2,090 (0,92), 2,327 (0,74), 2,366 (0,63), 2,523 (3,53), 2,570 (2,56), 2,580 (1,83), 2,594 (2,36), 2,608 (3,14), 2,620 (1,85), 2,651 (1,14), 2,665 (1,16), 2,669 (1,07), 2,710 (0,78), 3,033 (0,43), 3,403 (0,58), 3,455 (0,63), 3,490 (1,27), 3,499 (0,92), 3,512 (1,11), 3,521 (1,12), 3,532 (0,99), 3,544 (1,06), 3,565 (0,56), 3,574 (0,79), 3,616 (0,86), 3,630 (0,96), 3,649 (0,56), 3,671 (0,94), 3,685 (1,75), 3,699 (1,24), 3,719 (1,37), 3,732 (1,22), 3,751 (0,99), 3,762 (1,02), 3,785 (0,59), 3,797 (0,51), 3,871 (0,81), 3,926 (0,79), 3,941 (0,89), 3,955 (0,56), 3,976 (0,89), 3,990 (0,88), 4,005 (0,53), 4,018 (0,48), 4,134 (0,54), 4,149 (0,61), 4,162 (0,59), 4,176 (0,99), 4,190 (0,68), 4,202 (0,63), 4,218 (0,58), 4,803 (2,28), 4,816 (3,22), 4,825 (2,15), 4,930 (16,00), 5,266 (0,86), 5,277 (0,99), 5,298 (0,64), 5,330 (0,73), 5,339 (0,71), 5,352 (0,79), 5,366 (0,71), 5,376 (0,92), 5,390 (1,06), 5,400 (0,86), 5,409

(0,94), 5,443 (0,63), 5,473 (0,73), 5,482 (0,76), 5,495 (0,59), 7,505 (1,73), 7,524 (2,86), 7,572 (1,90), 7,591 (3,72), 7,614 (6,46), 7,648 (3,85), 7,668 (2,18).

Ví dụ 446

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 176 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (86,7 mg, 229 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (92 µl, 530 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (30,3 mg, 211 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,0 mg (50% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

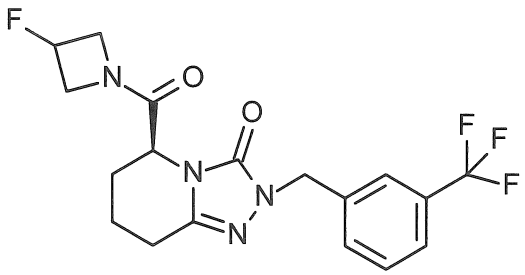
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,35), 0,008 (3,36), 0,146 (0,40), 1,672 (1,05), 1,681 (0,96), 1,695 (0,89), 1,720 (1,32), 1,731 (1,28), 1,872 (0,59), 1,972 (1,05), 1,986 (1,17), 2,001 (1,31), 2,013 (1,47), 2,041 (1,03), 2,049 (1,03), 2,057 (1,00), 2,066 (0,92), 2,072 (0,98), 2,085 (0,76), 2,092 (0,66), 2,327 (0,56), 2,366 (0,78), 2,381 (0,85), 2,410 (1,01), 2,430 (0,96), 2,452 (0,79), 2,523 (2,83), 2,576 (2,41), 2,591 (2,53), 2,608 (2,78), 2,620 (1,36), 2,640 (0,54), 2,652 (0,84), 2,665 (0,79), 2,710 (0,57), 3,537 (1,29), 3,549 (1,82), 3,557 (1,97), 3,568 (1,11), 3,576 (1,01), 3,648 (1,56), 3,670 (1,23), 3,703 (1,36), 3,738 (1,12), 3,772 (1,54), 3,783 (1,03), 3,791 (0,84), 3,808 (1,83), 3,828 (0,65), 3,839 (0,48), 3,894 (0,62), 3,913 (1,56), 3,932 (0,75), 3,939 (0,96), 3,958 (0,61), 3,991 (0,82), 4,005 (0,42), 4,019 (0,56), 4,033 (0,75), 4,061 (0,45), 4,149 (0,46), 4,181 (0,73), 4,208 (0,71), 4,767 (1,12), 4,776 (1,31), 4,782 (1,45), 4,792 (1,06), 4,840 (1,14), 4,850

(1,29), 4,855 (1,47), 4,865 (1,09), 4,931 (16,00), 7,506 (2,20), 7,525 (3,60), 7,572 (2,11), 7,591 (4,15), 7,616 (5,26), 7,648 (3,33), 7,668 (1,87).

Ví dụ 447

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



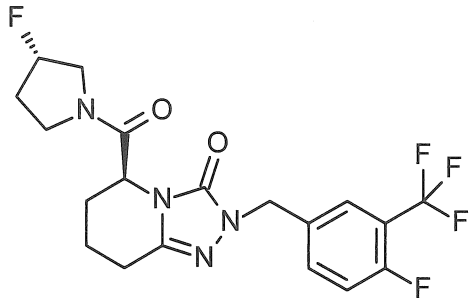
Axit (5S)-3-Oxo-2-[3-(triflometyl)benzyl]-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 176 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (86,7 mg, 229 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (92 µl, 530 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (23,5 mg, 211 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 30,5 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (13,70), 0,146 (1,87), 1,708 (2,94), 1,961 (1,58), 2,327 (2,73), 2,366 (2,51), 2,523 (9,47), 2,584 (3,52), 2,599 (4,52), 2,613 (2,44), 2,641 (1,65), 2,669 (3,16), 2,709 (2,80), 3,928 (1,15), 3,959 (1,22), 3,990 (1,22), 4,266 (1,29), 4,290 (1,22), 4,463 (0,72), 4,554 (2,87), 4,566 (4,23), 4,931 (12,77), 5,353 (0,79), 5,495 (0,79), 7,511 (2,44), 7,529 (4,23), 7,572 (2,22), 7,590 (4,30), 7,621 (5,88), 7,649 (4,66), 7,669 (2,65).

Ví dụ 448

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[4-flo-3-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



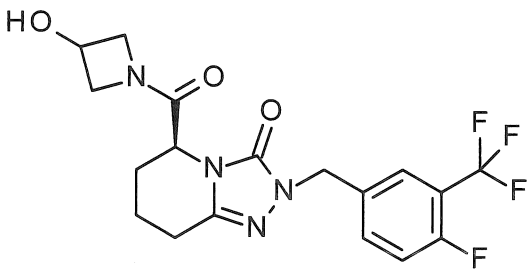
Axit (5S)-2-[4-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (61,0 mg, 170 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (83,9 mg, 221 µmol) và trietylamin (71 µl, 510 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (25,6 mg, 204 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,0 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,93), -0,008 (16,00), 0,008 (15,16), 0,146 (2,01), 1,727 (1,51), 2,077 (1,26), 2,327 (5,70), 2,366 (3,43), 2,523 (15,58), 2,606 (1,76), 2,669 (5,78), 2,710 (2,85), 3,652 (1,09), 3,852 (0,84), 4,908 (7,71), 5,400 (0,84), 7,481 (1,26), 7,502 (2,18), 7,528 (1,93), 7,577 (1,42), 7,685 (1,68).

Ví dụ 449

(5S)-2-[4-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-5-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



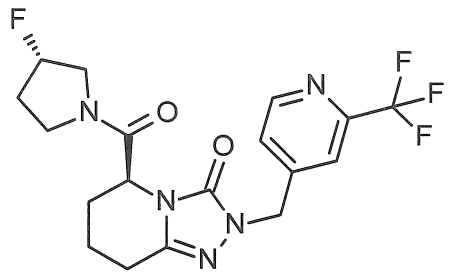
Axit (5S)-2-[4-Flo-3-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 167 µmol) đầu tiên được nạp vào THF ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (82,3 mg, 217 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (87 µl, 500 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (22,0 mg, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,0 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,18), 0,008 (1,77), 1,662 (1,86), 1,710 (2,59), 1,719 (2,65), 1,732 (2,18), 1,906 (1,39), 1,919 (1,36), 1,931 (2,08), 1,942 (3,09), 1,954 (2,81), 1,964 (1,67), 1,993 (1,96), 2,003 (2,15), 2,012 (1,89), 2,029 (1,51), 2,328 (0,66), 2,367 (0,50), 2,519 (3,50), 2,524 (3,94), 2,566 (2,08), 2,580 (2,81), 2,592 (5,24), 2,605 (2,75), 2,621 (1,23), 2,634 (1,93), 2,646 (0,85), 2,670 (0,73), 2,675 (0,57), 2,710 (0,54), 3,596 (1,61), 3,603 (1,89), 3,621 (2,05), 3,630 (2,65), 3,646 (1,86), 3,660 (1,74), 3,671 (1,74), 3,920 (2,05), 3,932 (2,34), 3,952 (0,57), 4,021 (3,63), 4,045 (3,85), 4,054 (2,08), 4,062 (1,93), 4,101 (1,39), 4,116 (1,74), 4,127 (1,45), 4,142 (1,33), 4,339 (1,45), 4,357 (2,43), 4,378 (1,67), 4,485 (2,62), 4,502 (5,08), 4,515 (6,28), 4,526 (6,94), 4,537 (5,24), 4,551 (2,21), 4,905 (16,00), 4,910 (15,78), 5,791 (2,78), 5,803 (6,75), 5,817 (3,47), 7,476 (1,86), 7,501 (4,51), 7,525 (3,22), 7,565 (2,97), 7,570 (3,16), 7,577 (3,50), 7,598 (1,80), 7,674 (4,45), 7,691 (4,45).

Ví dụ 450

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



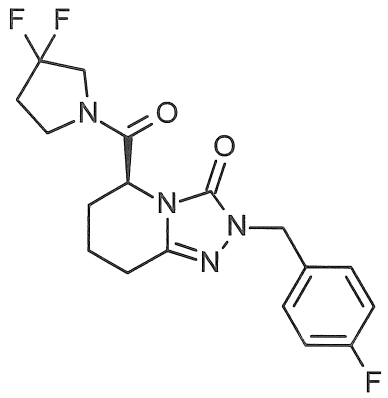
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 292 µmol) đầu tiên được nạp vào DMF (3,3 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (144 mg, 380 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 880 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (44,0 mg, 351 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 65,8 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,51), -0,008 (16,00), 0,008 (10,48), 0,146 (1,36), 1,751 (1,65), 1,952 (0,65), 2,104 (1,79), 2,271 (1,00), 2,323 (3,01), 2,328 (3,80), 2,366 (3,16), 2,518 (15,50), 2,523 (12,84), 2,565 (1,79), 2,580 (1,29), 2,607 (1,15), 2,634 (2,01), 2,670 (4,16), 2,710 (2,94), 3,413 (0,72), 3,474 (0,43), 3,502 (0,65), 3,637 (1,79), 3,654 (1,72), 3,679 (1,22), 3,703 (0,79), 3,753 (1,29), 3,777 (1,22), 3,790 (0,93), 3,857 (1,87), 4,722 (0,93), 4,731 (1,22), 4,780 (1,15), 4,795 (1,51), 5,027 (12,27), 5,261 (1,00), 5,383 (1,15), 5,512 (0,72), 7,486 (2,44), 7,752 (5,31), 8,729 (3,87), 8,741 (3,95).

Ví dụ 451

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-flobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



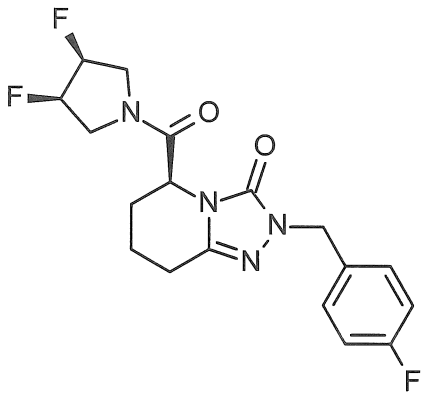
Axit (5S)-2-(4-Flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (62,8 mg, 215 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml, 25 mmol), và HBTU (106 mg, 280 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 650 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (37,1 mg, 259 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 34,6 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,38 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (12,60), 0,146 (1,70), 1,710 (1,61), 1,995 (1,52), 2,042 (1,07), 2,327 (1,97), 2,366 (1,70), 2,380 (0,98), 2,410 (1,16), 2,565 (3,40), 2,580 (2,86), 2,597 (2,86), 2,638 (1,07), 2,670 (2,23), 2,709 (1,61), 3,536 (1,34), 3,547 (2,06), 3,557 (2,15), 3,575 (1,07), 3,665 (1,25), 3,700 (1,43), 3,743 (0,72), 3,775 (1,70), 3,807 (2,59), 3,889 (0,72), 3,907 (1,52), 3,934 (1,07), 3,991 (0,89), 4,035 (0,80), 4,063 (0,54), 4,172 (0,80), 4,198 (0,80), 4,738 (1,16), 4,747 (1,43), 4,798 (15,28), 4,828 (1,61), 4,838 (1,43), 7,141 (4,11), 7,163 (9,56), 7,185 (6,08), 7,256 (5,27), 7,270 (5,90), 7,277 (4,38), 7,291 (3,66).

Ví dụ 452

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-flobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



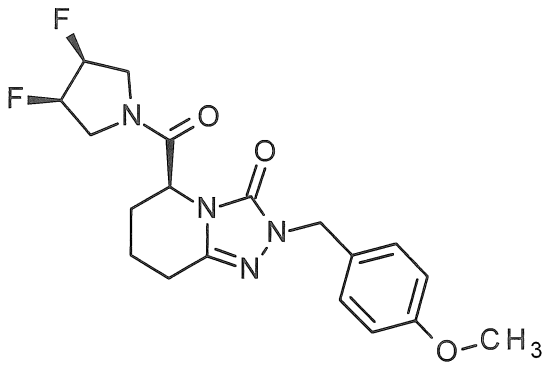
Axit (5S)-2-(4-Flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (62,8 mg, 215 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (106 mg, 280 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 650 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (37,1 mg, 259 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 63,3 mg (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,30 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: -0,149 (1,91), -0,008 (16,00), 0,008 (12,70), 0,146 (1,74), 1,722 (1,04), 2,002 (1,04), 2,072 (2,43), 2,327 (2,61), 2,366 (1,91), 2,523 (7,65), 2,582 (1,91), 2,595 (2,43), 2,638 (0,87), 2,670 (2,78), 2,710 (1,91), 3,533 (1,04), 3,576 (0,70), 3,626 (0,70), 3,669 (0,70), 3,681 (1,04), 3,701 (1,22), 3,724 (0,87), 3,865 (0,70), 3,940 (0,70), 3,973 (0,70), 3,987 (0,70), 4,171 (0,70), 4,796 (13,22), 5,273 (0,70), 5,388 (0,87), 7,142 (2,43), 7,164 (5,39), 7,183 (3,30), 7,251 (2,26), 7,258 (2,96), 7,264 (3,30), 7,272 (4,35), 7,279 (2,43), 7,287 (1,91), 7,293 (1,74).

Ví dụ 453

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(4-metoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(4-Metoxybenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (258 mg, 50% purity, 425 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và HBTU (210 mg, 553 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (220 µl, 1,3 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (73,3 mg, 510 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,0 mg (27% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

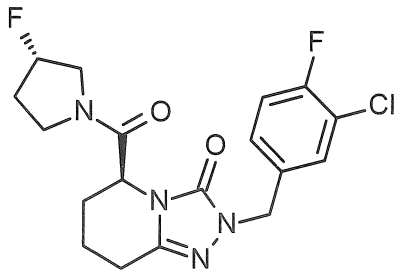
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,34), 0,008 (1,31), 1,251 (0,81), 1,261 (0,45), 1,268 (0,91), 1,274 (0,75), 1,291 (0,69), 1,642 (1,22), 1,666 (1,72), 1,676 (1,72), 1,692 (1,93), 1,704 (2,38), 1,714 (2,23), 1,728 (1,80), 1,909 (1,09), 1,927 (0,81), 1,944 (1,55), 1,970 (0,99), 1,980 (1,58), 1,993 (1,98), 2,001 (1,45), 2,018 (1,24), 2,028 (1,43), 2,036 (1,54), 2,043 (1,48), 2,052 (1,30), 2,063 (1,13), 2,071 (1,21), 2,079 (1,07), 2,088 (0,60), 2,519 (2,90), 2,570 (2,85), 2,583 (3,73), 2,595 (2,10), 2,615 (0,77), 2,626 (1,27), 2,637 (0,61), 2,689 (1,56), 3,441 (0,48), 3,450 (0,85), 3,459 (0,56), 3,483 (1,47), 3,493 (1,43), 3,505 (1,30), 3,514 (1,58), 3,567 (7,32), 3,576 (7,76), 3,586 (7,42), 3,612 (8,16), 3,625 (7,94), 3,644 (6,37), 3,666 (4,04), 3,681 (3,25), 3,688 (2,58), 3,701 (2,92), 3,714 (2,10), 3,754 (1,71), 3,766 (1,50), 3,787 (0,85), 3,800 (0,81), 3,816 (0,49), 3,829 (0,56), 3,835 (0,54), 3,845 (0,73), 3,858 (0,89), 3,864 (1,10), 3,883 (0,53), 3,893 (0,71), 3,906 (1,04), 3,925 (1,06), 3,938 (1,20), 3,953 (0,74), 3,967 (0,87), 3,974 (1,15), 3,988 (1,16), 4,002 (0,75), 4,017 (0,68), 4,130 (0,73), 4,144 (0,83), 4,158 (0,79), 4,171 (1,38), 4,186 (0,90), 4,198 (0,79), 4,214 (0,73), 4,679 (1,11), 4,719 (16,00), 4,727 (8,38), 4,766 (3,94), 4,772 (4,71), 4,777 (3,27), 5,244 (0,73), 5,254 (1,15), 5,266 (1,15), 5,276 (1,25), 5,285

(1,01), 5,296 (0,78), 5,309 (0,68), 5,318 (0,74), 5,329 (0,93), 5,338 (0,94), 5,350 (0,98), 5,365 (0,88), 5,377 (1,23), 5,387 (1,39), 5,399 (1,14), 5,408 (1,13), 5,414 (1,01), 5,427 (0,75), 5,439 (0,71), 5,448 (0,78), 5,458 (0,98), 5,467 (0,94), 5,471 (0,95), 5,480 (1,00), 5,494 (0,74), 5,503 (0,49), 6,871 (7,75), 6,875 (9,87), 6,893 (10,64), 6,896 (10,38), 7,023 (0,51), 7,150 (8,24), 7,158 (9,24), 7,172 (7,28), 7,179 (7,47), 7,278 (0,53).

Ví dụ 454

(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



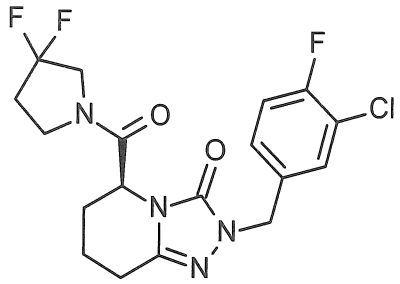
Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 184 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (90,8 mg, 239 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (96 µl, 550 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (27,8 mg, 221 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 39,0 mg (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,96), -0,008 (16,00), 0,008 (13,73), 0,146 (1,86), 1,728 (2,22), 1,906 (0,57), 2,088 (1,34), 2,266 (0,77), 2,327 (2,74), 2,366 (2,01), 2,523 (8,52), 2,609 (2,12), 2,669 (3,05), 2,710 (1,96), 3,395 (0,72), 3,493 (0,67), 3,635 (1,91), 3,652 (1,55), 3,719 (0,98), 3,742 (1,50), 3,768 (1,14), 3,853 (1,81), 4,702 (1,08), 4,759 (1,50), 4,820 (10,48), 5,260 (0,88), 5,390 (1,14), 5,515 (0,77), 7,245 (1,70), 7,251 (1,75), 7,373 (2,84), 7,396 (4,34), 7,417 (2,32), 7,431 (2,48), 7,449 (2,43).

Ví dụ 455

(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



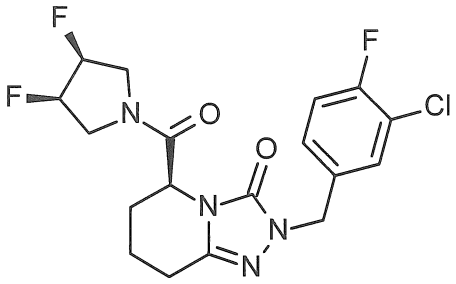
(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (60,0 mg, 184 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (90,8 mg, 239 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (96 µl, 550 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (31,7 mg, 221 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 58,0 mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,55), 0,008 (1,32), 1,670 (1,23), 1,680 (1,17), 1,692 (1,09), 1,718 (1,53), 1,728 (1,49), 1,980 (1,43), 1,995 (1,50), 2,005 (1,65), 2,011 (1,56), 2,028 (1,19), 2,039 (1,16), 2,047 (1,23), 2,054 (1,17), 2,064 (1,10), 2,073 (2,24), 2,082 (0,88), 2,090 (0,75), 2,366 (0,60), 2,381 (1,02), 2,392 (0,77), 2,410 (1,20), 2,430 (1,27), 2,453 (1,50), 2,524 (3,13), 2,576 (2,70), 2,591 (2,97), 2,607 (3,10), 2,620 (1,50), 2,637 (0,64), 2,650 (0,89), 2,664 (0,57), 3,519 (0,50), 3,531 (1,37), 3,538 (1,52), 3,549 (2,11), 3,559 (2,19), 3,567 (1,25), 3,578 (1,06), 3,669 (1,29), 3,702 (1,46), 3,742 (0,87), 3,764 (0,74), 3,775 (1,80), 3,790 (1,00), 3,808 (2,63), 3,826 (0,68), 3,891 (0,72), 3,910 (1,44), 3,928 (0,83), 3,936 (1,00), 3,954 (0,54), 3,961 (0,49), 3,990 (0,91), 4,005 (0,49), 4,019 (0,64), 4,033 (0,81), 4,061 (0,48), 4,145 (0,56), 4,177 (0,81), 4,202 (0,81), 4,756 (1,32), 4,765 (1,56), 4,771 (1,70), 4,780 (1,35), 4,824 (16,00), 4,838 (1,92), 4,844 (1,80), 4,853 (1,29), 7,220 (1,53), 7,226 (1,67), 7,232 (1,69), 7,241 (2,18), 7,247 (2,07), 7,253 (1,88), 7,258 (1,76), 7,373 (3,79), 7,396 (5,05), 7,418 (3,12), 7,429 (3,04), 7,434 (2,80), 7,447 (2,95), 7,452 (2,59).

Ví dụ 456

(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



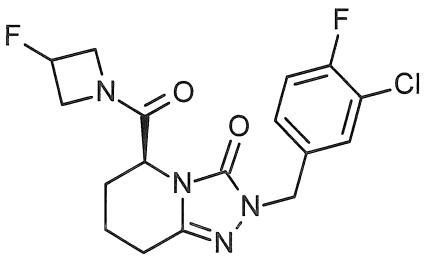
Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 184 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (90,8 mg, 239 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (96 µl, 550 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (31,7 mg, 221 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 53,0 mg (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,47 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,55), -0,008 (5,05), 0,008 (4,28), 0,146 (0,63), 1,665 (1,23), 1,729 (1,60), 1,971 (1,16), 2,008 (1,55), 2,051 (1,26), 2,073 (4,71), 2,327 (0,99), 2,366 (0,67), 2,569 (2,20), 2,594 (2,20), 2,607 (2,83), 2,649 (0,94), 2,669 (1,09), 2,709 (0,70), 3,489 (1,14), 3,535 (1,14), 3,545 (1,11), 3,577 (0,70), 3,614 (0,85), 3,629 (0,89), 3,684 (1,33), 3,702 (1,48), 3,723 (1,28), 3,755 (1,01), 3,868 (0,84), 3,926 (0,78), 3,939 (0,87), 3,974 (0,78), 3,989 (0,85), 4,172 (0,92), 4,198 (0,67), 4,804 (3,62), 4,823 (16,00), 5,276 (1,02), 5,388 (1,06), 7,235 (2,20), 7,241 (2,32), 7,370 (2,59), 7,374 (2,87), 7,395 (4,42), 7,419 (2,37), 7,430 (3,75), 7,448 (3,63).

Ví dụ 457

(5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



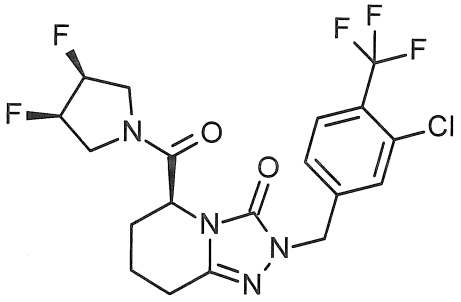
Axit (5S)-2-(3-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 184 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (90,8 mg, 239 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (96 µl, 550 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (24,7 mg, 221 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,0 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,37 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,57), 0,008 (3,84), 0,146 (0,49), 1,258 (0,93), 1,681 (2,36), 1,704 (3,76), 1,957 (2,08), 2,028 (1,83), 2,327 (0,80), 2,366 (0,82), 2,523 (4,91), 2,558 (3,01), 2,583 (3,84), 2,597 (5,04), 2,610 (2,50), 2,626 (0,97), 2,639 (1,59), 2,653 (0,69), 2,670 (0,82), 2,710 (0,77), 3,901 (0,73), 3,928 (1,44), 3,958 (1,46), 3,990 (1,41), 4,018 (0,80), 4,158 (0,62), 4,172 (0,71), 4,185 (0,60), 4,225 (1,30), 4,239 (1,30), 4,257 (1,41), 4,267 (1,53), 4,290 (1,46), 4,323 (1,22), 4,352 (0,88), 4,395 (0,88), 4,433 (0,66), 4,457 (0,86), 4,504 (0,75), 4,519 (0,91), 4,544 (3,87), 4,557 (5,50), 4,570 (3,62), 4,597 (0,49), 4,634 (0,62), 4,647 (0,75), 4,684 (0,71), 4,701 (0,64), 4,727 (0,51), 4,824 (16,00), 5,353 (0,88), 5,406 (0,88), 5,496 (0,86), 5,550 (0,82), 7,248 (2,87), 7,372 (3,29), 7,394 (5,26), 7,417 (2,67), 7,437 (3,31), 7,455 (3,12).

Ví dụ 458

(5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (43,8 mg, 117 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (57,5 mg, 152 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (61

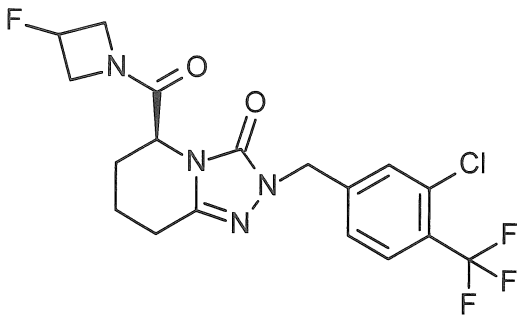
µl, 350 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (20,1 mg, 140 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 34,5 mg (64% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,93 phút; MS (ESIpos): m /z = 465 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,42), -0,008 (3,58), 0,008 (3,09), 1,226 (0,51), 1,244 (2,93), 1,259 (3,14), 1,274 (1,91), 1,644 (1,11), 1,668 (1,31), 1,689 (0,71), 1,741 (1,61), 1,908 (0,42), 1,947 (0,57), 1,982 (1,26), 2,003 (0,99), 2,020 (1,73), 2,027 (1,86), 2,045 (1,14), 2,062 (1,35), 2,073 (10,23), 2,089 (0,92), 2,098 (1,01), 2,106 (0,86), 2,328 (0,72), 2,366 (0,69), 2,523 (2,61), 2,570 (1,65), 2,581 (2,21), 2,591 (1,59), 2,605 (2,33), 2,618 (3,14), 2,630 (1,74), 2,649 (0,63), 2,661 (1,28), 2,670 (1,10), 2,690 (0,47), 2,710 (0,62), 3,459 (1,13), 3,484 (1,37), 3,493 (1,94), 3,504 (1,68), 3,516 (1,88), 3,527 (2,12), 3,538 (2,52), 3,549 (2,94), 3,558 (2,70), 3,581 (3,49), 3,590 (3,41), 3,619 (4,21), 3,633 (4,46), 3,652 (4,12), 3,666 (4,31), 3,674 (4,64), 3,689 (5,20), 3,705 (4,91), 3,721 (4,10), 3,756 (3,02), 3,769 (2,58), 3,790 (1,77), 3,803 (1,52), 3,831 (1,04), 3,871 (1,29), 3,909 (0,90), 3,929 (1,08), 3,943 (1,17), 3,958 (0,75), 3,979 (1,08), 3,994 (1,05), 4,008 (0,68), 4,022 (0,63), 4,133 (0,65), 4,148 (0,69), 4,161 (0,68), 4,175 (1,07), 4,188 (0,77), 4,201 (0,69), 4,216 (0,62), 4,810 (2,43), 4,822 (3,53), 4,832 (2,28), 4,944 (16,00), 5,266 (0,95), 5,276 (1,04), 5,288 (0,89), 5,299 (0,62), 5,314 (0,71), 5,330 (0,74), 5,338 (0,74), 5,353 (0,83), 5,367 (0,75), 5,389 (1,10), 5,400 (0,87), 5,409 (0,99), 5,419 (0,92), 5,430 (0,71), 5,443 (0,68), 5,452 (0,72), 5,466 (0,74), 5,475 (0,72), 5,482 (0,69), 5,496 (0,60), 7,372 (2,48), 7,391 (2,67), 7,563 (5,75), 7,841 (4,19), 7,861 (3,82).

Ví dụ 459

(5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



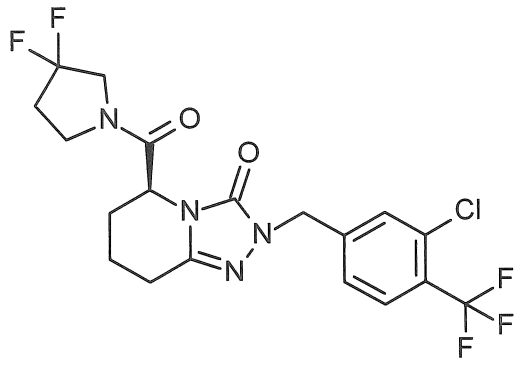
Axit (5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (43,8 mg, 117 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (57,5 mg, 152 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (61 µl, 350 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (15,6 mg, 140 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 30,2 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,89 phút; MS (ESIpos): m /z = 433 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,53), 0,146 (0,51), 1,708 (3,04), 1,722 (3,28), 1,971 (2,07), 2,038 (1,83), 2,073 (2,00), 2,327 (0,95), 2,366 (0,68), 2,576 (2,89), 2,594 (3,71), 2,608 (5,08), 2,621 (2,63), 2,637 (1,10), 2,650 (1,74), 2,665 (1,38), 2,710 (0,77), 3,907 (0,79), 3,933 (1,42), 3,963 (1,48), 3,995 (1,47), 4,020 (0,91), 4,175 (0,70), 4,228 (1,29), 4,275 (1,60), 4,295 (1,38), 4,324 (0,95), 4,366 (1,12), 4,400 (0,97), 4,437 (0,73), 4,462 (0,95), 4,524 (0,79), 4,563 (3,93), 4,577 (5,79), 4,589 (3,84), 4,651 (0,74), 4,704 (0,74), 4,945 (16,00), 5,354 (0,91), 5,409 (0,92), 5,497 (0,91), 5,550 (0,92), 7,376 (4,42), 7,396 (4,84), 7,569 (8,14), 7,838 (5,78), 7,859 (5,38).

Ví dụ 460

(5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



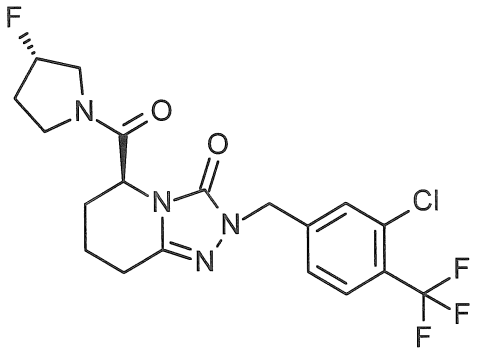
Axit (5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (43,8 mg, 117 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (57,5 mg, 152 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (61 µl, 350 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (20,1 mg, 140 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 35,4 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,96 phút; MS (ESIpos): m /z = 465 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,40), 0,008 (2,34), 1,244 (0,81), 1,259 (0,99), 1,273 (0,51), 1,673 (1,17), 1,682 (1,09), 1,696 (0,85), 1,740 (1,46), 1,997 (1,38), 2,012 (1,69), 2,022 (1,79), 2,037 (1,61), 2,049 (1,29), 2,057 (1,23), 2,064 (1,17), 2,073 (1,49), 2,085 (0,85), 2,093 (0,87), 2,100 (0,77), 2,281 (0,61), 2,328 (0,48), 2,366 (0,80), 2,382 (0,99), 2,393 (0,73), 2,411 (1,18), 2,430 (1,12), 2,454 (0,87), 2,519 (3,66), 2,562 (2,91), 2,576 (2,85), 2,587 (3,07), 2,602 (2,51), 2,619 (2,89), 2,631 (1,54), 2,650 (0,62), 2,661 (1,10), 2,670 (0,87), 2,690 (0,52), 2,710 (0,48), 2,885 (1,28), 3,535 (1,31), 3,542 (1,47), 3,553 (2,09), 3,562 (2,29), 3,571 (1,29), 3,582 (1,16), 3,639 (0,45), 3,673 (1,35), 3,707 (1,54), 3,726 (0,90), 3,745 (0,94), 3,779 (1,78), 3,786 (1,32), 3,795 (0,96), 3,812 (2,75), 3,831 (0,74), 3,893 (0,70), 3,911 (1,53), 3,930 (0,84), 3,938 (1,09), 3,956 (0,52), 3,966 (0,48), 3,995 (0,94), 4,009 (0,48), 4,023 (0,66), 4,037 (0,85), 4,065 (0,52), 4,150 (0,56), 4,182 (0,85), 4,207 (0,83), 4,541 (0,47), 4,776 (1,25), 4,785 (1,47), 4,791 (1,72), 4,800 (1,24), 4,847 (1,27), 4,856 (1,53), 4,862 (1,75), 4,871 (1,39), 4,945 (16,00), 7,371 (3,29), 7,392 (3,62), 7,564 (5,98), 7,839 (6,03), 7,860 (5,60).

Ví dụ 461

(5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



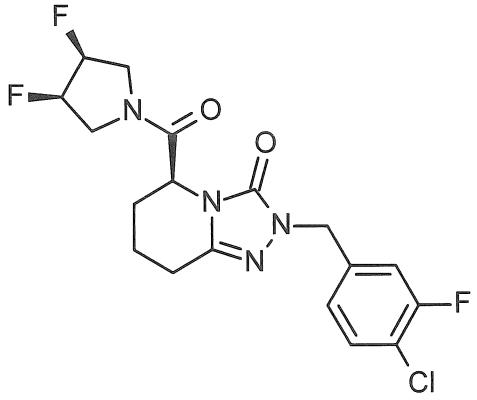
Axit (5S)-2-[3-Clo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (43,8 mg, 117 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (57,6 mg, 152 µmol) và trietylamin (49 µl, 350 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (17,6 mg, 140 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 44,7 mg (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m /z = 447 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,72), 1,733 (2,50), 1,741 (2,71), 1,885 (0,64), 1,920 (0,84), 1,970 (0,43), 2,005 (0,84), 2,036 (1,45), 2,047 (1,38), 2,073 (5,69), 2,085 (2,04), 2,108 (2,42), 2,125 (1,59), 2,140 (1,69), 2,222 (0,93), 2,242 (0,83), 2,256 (0,88), 2,270 (1,25), 2,327 (0,64), 2,366 (0,49), 2,523 (2,19), 2,570 (1,75), 2,580 (1,91), 2,595 (1,62), 2,621 (2,69), 2,665 (1,42), 2,710 (0,48), 3,276 (0,75), 3,351 (0,78), 3,363 (0,72), 3,372 (0,77), 3,398 (0,88), 3,407 (0,88), 3,460 (0,65), 3,469 (0,68), 3,496 (0,90), 3,505 (0,85), 3,611 (0,59), 3,637 (2,74), 3,655 (2,24), 3,661 (2,19), 3,681 (1,85), 3,703 (1,17), 3,726 (1,26), 3,747 (2,22), 3,770 (1,72), 3,788 (1,39), 3,857 (2,72), 4,703 (1,29), 4,712 (1,56), 4,719 (1,59), 4,728 (1,26), 4,761 (1,69), 4,769 (1,88), 4,776 (2,09), 4,785 (1,56), 4,941 (16,00), 5,260 (1,32), 5,391 (1,77), 5,512 (0,96), 7,372 (2,79), 7,393 (3,03), 7,564 (5,99), 7,839 (5,89), 7,859 (5,50).

Ví dụ 462

(5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 233 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (115 mg, 303 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (40,2 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 58,0 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

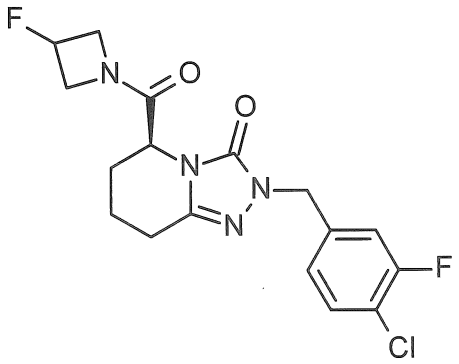
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,47), -0,008 (4,35), 0,008 (4,00), 0,146 (0,45), 1,665 (1,17), 1,699 (0,65), 1,736 (1,42), 1,940 (0,53), 1,973 (1,13), 2,020 (1,52), 2,038 (0,97), 2,048 (1,03), 2,056 (1,13), 2,063 (1,09), 2,073 (1,78), 2,083 (0,83), 2,091 (0,87), 2,099 (0,77), 2,328 (0,69), 2,366 (0,87), 2,523 (2,79), 2,558 (1,86), 2,572 (2,14), 2,582 (1,44), 2,597 (2,04), 2,610 (2,73), 2,621 (1,50), 2,640 (0,57), 2,652 (0,91), 2,665 (0,91), 2,710 (0,81), 3,490 (3,44), 3,500 (2,45), 3,512 (2,10), 3,522 (1,82), 3,533 (1,58), 3,545 (1,54), 3,567 (0,83), 3,576 (0,99), 3,586 (0,75), 3,617 (0,91), 3,630 (1,01), 3,650 (0,63), 3,664 (0,73), 3,672 (0,99), 3,686 (1,56), 3,702 (1,40), 3,719 (1,13), 3,734 (1,11), 3,755 (1,01), 3,765 (0,91), 3,788 (0,55), 3,800 (0,51), 3,868 (0,75), 3,904 (0,57), 3,927 (0,73), 3,941 (0,87), 3,955 (0,49), 3,977 (0,81), 3,991 (0,83), 4,005 (0,51), 4,019 (0,47), 4,131 (0,53), 4,146 (0,59), 4,159 (0,57), 4,172 (0,89), 4,186 (0,63), 4,199 (0,57), 4,214 (0,51), 4,806 (3,42), 4,848 (16,00), 5,265 (0,83), 5,276 (0,93), 5,287 (0,81), 5,298 (0,55),

5,312 (0,63), 5,329 (0,67), 5,337 (0,65), 5,351 (0,75), 5,365 (0,65), 5,388 (0,99), 5,407 (0,91), 5,417 (0,81), 5,428 (0,63), 5,441 (0,59), 5,464 (0,65), 5,472 (0,63), 5,482 (0,65), 5,494 (0,53), 6,947 (0,61), 7,075 (2,08), 7,081 (2,65), 7,101 (2,89), 7,202 (0,65), 7,219 (2,81), 7,244 (2,93), 7,547 (1,88), 7,551 (2,10), 7,567 (3,46), 7,571 (3,84), 7,587 (1,78), 7,591 (2,00).

Ví dụ 463

(5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 233 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (115 mg, 303 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 700 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (31,2 mg, 280 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 36,0 mg (40% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

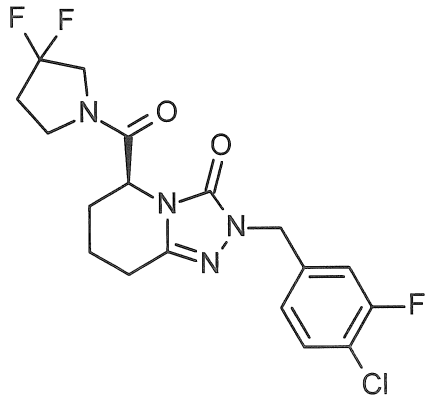
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,38 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,92), -0,008 (8,11), 0,146 (0,92), 1,680 (1,99), 1,704 (3,16), 1,715 (3,24), 1,964 (2,03), 2,029 (1,81), 2,327 (1,35), 2,366 (1,49), 2,523 (5,80), 2,560 (3,34), 2,585 (3,95), 2,599 (5,08), 2,612 (2,70), 2,627 (1,03), 2,641 (1,64), 2,669 (1,49), 2,710 (1,49), 3,899 (0,71), 3,932 (1,42), 3,961 (1,46), 3,989 (1,42), 4,019 (0,85), 4,158 (0,64), 4,172 (0,71), 4,224 (1,21), 4,241 (1,24), 4,271 (1,60), 4,292 (1,42), 4,322 (1,14), 4,360 (0,96), 4,395 (0,85), 4,433 (0,64), 4,459 (0,89), 4,548 (3,52), 4,561 (5,48), 4,573 (3,70), 4,676 (0,75), 4,701 (0,68), 4,849 (16,00), 5,352 (0,89), 5,406

(0,85), 5,495 (0,89), 5,548 (0,89), 7,069 (0,57), 7,086 (4,05), 7,106 (4,41), 7,197 (0,46), 7,226 (3,80), 7,252 (3,95), 7,548 (2,74), 7,568 (5,23), 7,588 (2,60).

Ví dụ 464

(5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



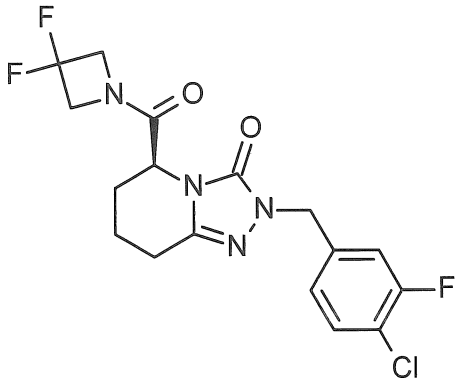
Axit (5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 246 µmol) đầu tiên được nạp vào THF, và HBTU (121 mg, 319 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (42,3 mg, 295 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,0 mg (31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,96), 0,146 (0,93), 1,736 (1,42), 2,013 (1,56), 2,366 (1,99), 2,593 (2,02), 2,609 (2,29), 2,709 (1,46), 3,557 (1,72), 3,670 (1,16), 3,703 (1,19), 3,742 (0,80), 3,774 (1,49), 3,809 (2,12), 3,909 (1,16), 3,935 (0,86), 3,992 (0,86), 4,035 (0,70), 4,178 (0,80), 4,202 (0,73), 4,768 (1,36), 4,848 (16,00), 7,081 (2,72), 7,102 (3,08), 7,217 (2,82), 7,243 (2,78), 7,549 (2,78), 7,569 (5,04), 7,589 (2,45).

Ví dụ 465

(5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



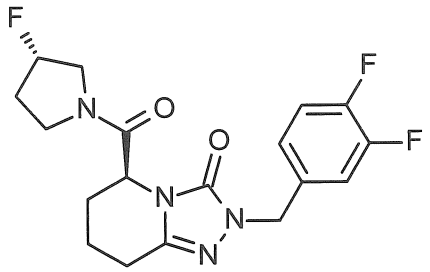
Axit (5S)-2-(4-Clo-3-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (80,0 mg, 246 µmol) đầu tiên được nạp vào THF, và HBTU (121 mg, 319 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-difloazetidine hydroclorua (38,2 mg, 295 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 69,0 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,51 phút; MS (ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,701 (1,56), 1,711 (2,31), 1,723 (2,92), 1,736 (2,21), 1,960 (0,70), 1,971 (0,73), 1,982 (1,08), 1,995 (1,51), 2,008 (1,34), 2,019 (0,71), 2,026 (0,80), 2,037 (1,03), 2,051 (1,34), 2,061 (1,12), 2,075 (1,16), 2,096 (0,45), 2,561 (1,86), 2,577 (2,07), 2,582 (2,02), 2,596 (2,35), 2,608 (3,23), 2,621 (1,55), 2,635 (0,56), 2,650 (0,89), 2,664 (0,59), 4,336 (0,99), 4,365 (1,68), 4,388 (1,71), 4,419 (1,03), 4,601 (2,22), 4,616 (3,49), 4,628 (2,18), 4,725 (1,04), 4,755 (1,19), 4,785 (0,54), 4,817 (0,56), 4,854 (16,00), 4,875 (1,28), 7,091 (2,53), 7,112 (2,77), 7,228 (2,62), 7,233 (2,47), 7,254 (2,69), 7,258 (2,54), 7,550 (2,83), 7,570 (5,03), 7,590 (2,63).

Ví dụ 466

(5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



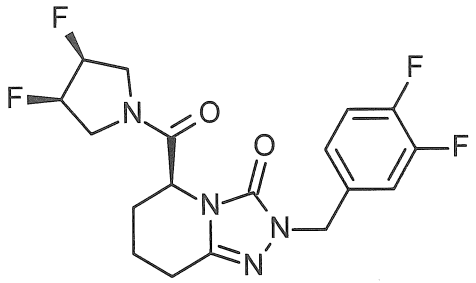
Axit (5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 194 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (95,6 mg, 252 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 580 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (29,2 mg, 233 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,0 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,32), 0,008 (1,00), 1,705 (1,55), 1,731 (2,78), 1,874 (0,56), 1,909 (0,73), 1,969 (0,40), 1,995 (0,87), 2,023 (1,36), 2,048 (1,03), 2,064 (1,30), 2,074 (1,68), 2,090 (1,82), 2,100 (2,07), 2,126 (1,27), 2,136 (1,45), 2,220 (0,82), 2,269 (1,10), 2,328 (0,48), 2,523 (1,88), 2,560 (1,65), 2,570 (1,83), 2,585 (1,51), 2,613 (2,42), 2,654 (0,91), 2,665 (0,74), 3,273 (0,64), 3,292 (0,87), 3,302 (1,28), 3,320 (1,58), 3,330 (1,65), 3,458 (0,74), 3,466 (0,76), 3,493 (0,93), 3,502 (0,85), 3,610 (0,57), 3,634 (2,77), 3,653 (2,15), 3,678 (1,49), 3,697 (1,09), 3,724 (1,18), 3,745 (1,94), 3,768 (1,62), 3,785 (1,30), 3,855 (2,49), 4,686 (1,18), 4,695 (1,42), 4,701 (1,48), 4,710 (1,16), 4,743 (1,56), 4,752 (1,74), 4,758 (1,95), 4,767 (1,44), 4,819 (16,00), 5,259 (1,23), 5,382 (1,53), 5,390 (1,58), 5,511 (0,86), 7,075 (1,88), 7,080 (1,96), 7,091 (1,90), 7,233 (1,60), 7,257 (2,00), 7,281 (1,62), 7,375 (1,67), 7,396 (3,27), 7,402 (1,91), 7,417 (1,81), 7,423 (3,19), 7,444 (1,51).

Ví dụ 467

(5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



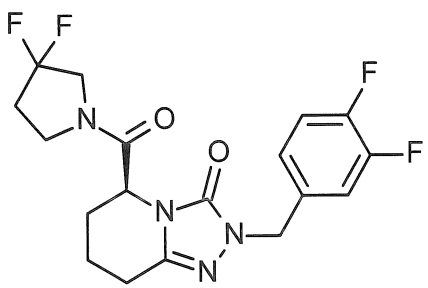
Axit (5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 194 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (95,6 mg, 252 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 580 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (33,4 mg, 233 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 65,0 mg (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,90), -0,008 (10,40), 0,008 (5,42), 0,146 (0,81), 1,652 (1,36), 1,731 (1,54), 1,977 (1,36), 2,010 (2,08), 2,054 (1,54), 2,327 (2,62), 2,366 (3,34), 2,523 (11,66), 2,570 (2,98), 2,580 (2,17), 2,594 (2,53), 2,608 (3,16), 2,650 (1,27), 2,670 (2,44), 2,710 (1,90), 3,456 (0,90), 3,490 (1,45), 3,513 (1,18), 3,545 (1,27), 3,576 (0,90), 3,616 (0,99), 3,630 (0,99), 3,685 (1,63), 3,701 (1,63), 3,724 (1,36), 3,754 (1,18), 3,868 (0,90), 3,940 (0,99), 3,976 (0,90), 3,990 (0,99), 4,174 (0,99), 4,802 (4,07), 4,822 (16,00), 5,276 (0,99), 5,388 (1,18), 7,073 (1,90), 7,230 (1,45), 7,251 (1,81), 7,279 (1,54), 7,377 (1,18), 7,398 (2,53), 7,421 (2,35), 7,447 (0,99).

Ví dụ 468

(5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



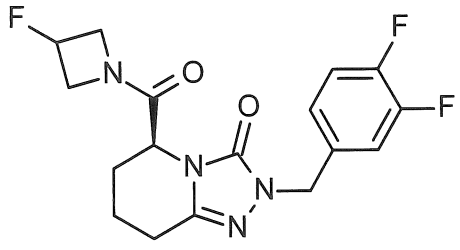
Axit (5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 194 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (95,6 mg, 252 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 580 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (33,4 mg, 233 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,0 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,73), 0,146 (0,65), 1,243 (1,06), 1,258 (1,14), 1,273 (0,65), 1,670 (1,14), 1,731 (1,39), 2,012 (1,55), 2,328 (1,80), 2,366 (2,29), 2,380 (0,98), 2,408 (1,14), 2,426 (1,14), 2,523 (7,59), 2,567 (3,76), 2,591 (3,02), 2,609 (3,18), 2,669 (2,20), 2,710 (2,12), 3,538 (1,47), 3,559 (2,20), 3,578 (1,14), 3,635 (0,57), 3,670 (1,39), 3,703 (1,55), 3,743 (0,98), 3,774 (1,80), 3,809 (2,61), 3,826 (0,73), 3,889 (0,73), 3,909 (1,47), 3,935 (1,06), 3,954 (0,57), 3,992 (0,98), 4,035 (0,82), 4,061 (0,57), 4,145 (0,65), 4,177 (0,82), 4,203 (0,82), 4,700 (0,41), 4,770 (1,71), 4,779 (1,22), 4,822 (16,00), 4,852 (1,39), 7,082 (1,80), 7,230 (1,39), 7,257 (1,80), 7,283 (1,47), 7,376 (1,47), 7,396 (2,86), 7,423 (2,94), 7,445 (1,39).

Ví dụ 469

(5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(3,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 194 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (95,6 mg, 252 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (100 µl, 580 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (26,0 mg, 233 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung

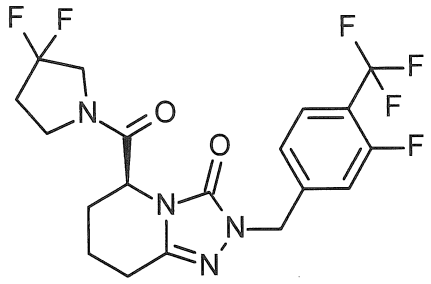
môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,0 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,658 (1,01), 1,671 (1,34), 1,682 (1,98), 1,705 (3,24), 1,715 (3,29), 1,961 (1,99), 1,972 (1,82), 2,008 (1,60), 2,019 (1,65), 2,030 (1,77), 2,073 (1,65), 2,559 (2,65), 2,584 (3,64), 2,598 (4,93), 2,611 (2,51), 2,627 (0,98), 2,640 (1,60), 2,653 (0,71), 2,690 (0,79), 3,900 (0,66), 3,931 (1,37), 3,961 (1,45), 3,991 (1,40), 4,023 (0,80), 4,159 (0,60), 4,175 (0,66), 4,188 (0,54), 4,213 (0,76), 4,227 (1,24), 4,241 (1,20), 4,257 (1,32), 4,270 (1,45), 4,293 (1,44), 4,324 (1,20), 4,355 (0,84), 4,372 (0,70), 4,397 (0,86), 4,434 (0,62), 4,460 (0,86), 4,507 (0,64), 4,522 (0,75), 4,546 (3,49), 4,559 (5,42), 4,571 (3,51), 4,601 (0,49), 4,635 (0,58), 4,649 (0,71), 4,685 (0,64), 4,702 (0,66), 4,713 (0,59), 4,728 (0,52), 4,824 (16,00), 5,354 (0,85), 5,399 (0,75), 5,406 (0,83), 5,497 (0,84), 5,549 (0,83), 7,086 (2,60), 7,239 (1,90), 7,263 (2,53), 7,288 (1,94), 7,374 (1,50), 7,396 (3,14), 7,421 (3,10), 7,443 (1,35).

Ví dụ 470

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[3-flo-4-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[3-Flo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 167 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (82,3 mg, 217 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (87 µl, 500 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (28,8 mg, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm

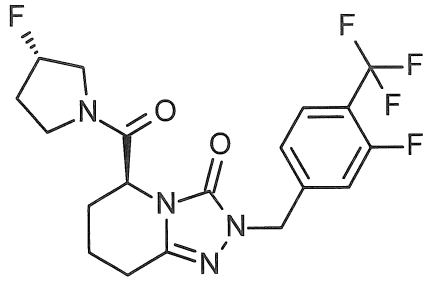
x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,0 mg (49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,92 phút; MS (ESIpos): m /z = 449 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,99), 0,008 (7,37), 0,147 (0,91), 1,672 (1,29), 1,743 (1,60), 2,015 (2,03), 2,027 (1,90), 2,051 (1,51), 2,328 (1,55), 2,366 (2,33), 2,383 (1,12), 2,410 (1,38), 2,431 (1,29), 2,563 (3,54), 2,578 (3,11), 2,588 (3,54), 2,604 (3,02), 2,620 (3,19), 2,665 (2,11), 2,670 (2,11), 2,710 (1,90), 3,541 (1,68), 3,561 (2,46), 3,572 (1,38), 3,581 (1,29), 3,641 (0,39), 3,674 (1,42), 3,708 (1,68), 3,744 (1,12), 3,779 (1,98), 3,789 (1,29), 3,813 (2,59), 3,833 (0,82), 3,893 (0,73), 3,912 (1,64), 3,937 (1,12), 3,956 (0,52), 3,997 (0,99), 4,025 (0,73), 4,041 (0,91), 4,069 (0,56), 4,151 (0,65), 4,182 (0,91), 4,206 (0,95), 4,237 (0,43), 4,775 (1,42), 4,789 (1,81), 4,799 (1,38), 4,845 (1,34), 4,861 (1,81), 4,870 (1,29), 4,954 (16,00), 7,248 (3,62), 7,268 (4,05), 7,296 (3,62), 7,326 (3,62), 7,759 (2,72), 7,778 (5,18), 7,798 (2,63).

Ví dụ 471

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[3-flo-4-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



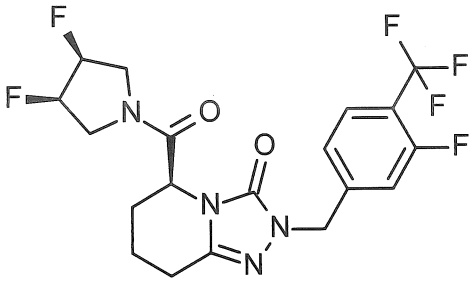
Axit (5S)-2-[3-Flo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 167 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (82,3 mg, 217 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (87 µl, 500 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (25,2 mg, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 44,0 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,49), -0,008 (4,64), 0,008 (3,55), 0,146 (0,49), 1,709 (1,39), 1,733 (2,38), 1,744 (2,67), 1,890 (0,58), 1,929 (0,83), 1,970 (0,41), 2,005 (0,85), 2,031 (1,00), 2,040 (1,46), 2,075 (1,75), 2,086 (2,02), 2,104 (2,33), 2,110 (2,33), 2,139 (1,65), 2,222 (0,92), 2,271 (1,22), 2,327 (0,92), 2,366 (0,80), 2,523 (2,92), 2,575 (1,68), 2,582 (1,90), 2,597 (1,63), 2,623 (2,65), 2,666 (1,60), 2,710 (0,75), 3,279 (0,83), 3,353 (0,66), 3,364 (0,68), 3,373 (0,75), 3,400 (0,85), 3,409 (0,85), 3,461 (0,63), 3,471 (0,66), 3,497 (0,88), 3,506 (0,85), 3,611 (0,56), 3,637 (2,72), 3,654 (2,26), 3,681 (1,85), 3,702 (1,12), 3,729 (1,31), 3,751 (1,92), 3,776 (1,68), 3,791 (1,31), 3,858 (2,65), 4,702 (1,24), 4,711 (1,53), 4,718 (1,58), 4,727 (1,26), 4,760 (1,63), 4,769 (1,92), 4,775 (2,14), 4,784 (1,53), 4,950 (16,00), 5,261 (1,29), 5,391 (1,70), 5,512 (0,95), 7,248 (2,87), 7,269 (3,14), 7,297 (3,45), 7,326 (3,48), 7,758 (2,72), 7,778 (5,06), 7,797 (2,55).

Ví dụ 472

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[3-flo-4-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[3-Flo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 167 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (82,3 mg, 217 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (87 µl, 500 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (28,8 mg, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 43,0 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

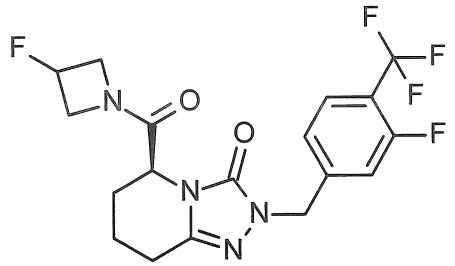
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 449 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,82), -0,008 (15,01), 0,008 (13,66), 0,146 (1,71), 1,655 (1,45), 1,743 (1,71), 1,982 (1,30), 2,022 (2,03), 2,031 (2,13), 2,064

(1,35), 2,099 (1,14), 2,327 (1,92), 2,366 (2,29), 2,523 (6,13), 2,567 (2,03), 2,582 (2,44), 2,592 (1,71), 2,606 (2,55), 2,619 (3,38), 2,631 (1,92), 2,665 (2,18), 2,670 (2,34), 2,710 (2,18), 3,461 (0,62), 3,495 (1,40), 3,504 (0,94), 3,517 (1,19), 3,526 (1,30), 3,549 (1,09), 3,578 (0,83), 3,620 (0,88), 3,633 (1,04), 3,653 (0,62), 3,675 (1,04), 3,689 (1,97), 3,703 (1,45), 3,723 (1,45), 3,736 (1,40), 3,755 (1,09), 3,766 (1,09), 3,790 (0,62), 3,873 (0,94), 3,908 (0,73), 3,931 (0,88), 3,945 (1,04), 3,960 (0,57), 3,981 (0,94), 3,995 (0,94), 4,010 (0,57), 4,023 (0,57), 4,134 (0,62), 4,149 (0,73), 4,162 (0,68), 4,175 (1,14), 4,189 (0,73), 4,201 (0,68), 4,216 (0,68), 4,821 (3,84), 4,954 (16,00), 5,266 (1,04), 5,276 (1,19), 5,288 (0,99), 5,353 (0,88), 5,389 (1,14), 5,408 (1,14), 5,420 (1,04), 5,431 (0,73), 5,465 (0,83), 7,246 (2,96), 7,267 (3,27), 7,295 (3,27), 7,325 (3,27), 7,760 (2,18), 7,779 (4,05), 7,798 (1,92).

Ví dụ 473

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[3-flo-4-(triflometyl)benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[3-Flo-4-(triflometyl)benzyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 167 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (82,3 mg, 217 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (87 µl, 500 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (22,4 mg, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 29,0 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

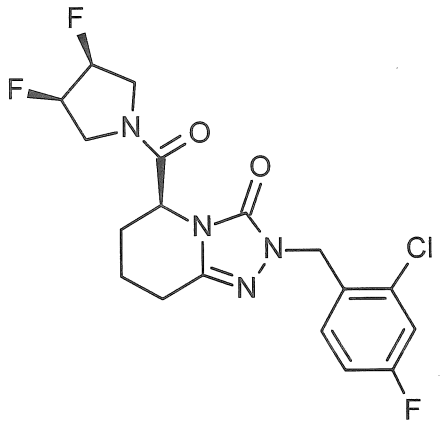
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,06), 0,146 (1,06), 1,674 (1,48), 1,698 (2,17), 1,708 (2,70), 1,723 (3,07), 1,977 (2,12), 2,019 (1,87), 2,041 (1,87), 2,086 (4,07), 2,327 (1,23), 2,366 (1,28), 2,570 (3,04), 2,595 (3,93), 2,609 (5,35), 2,622 (2,79), 2,637

(1,09), 2,651 (1,78), 2,665 (1,64), 2,710 (1,45), 3,908 (0,75), 3,935 (1,45), 3,964 (1,48), 3,995 (1,53), 4,023 (0,92), 4,176 (0,75), 4,230 (1,23), 4,243 (1,20), 4,258 (1,09), 4,276 (1,59), 4,306 (1,37), 4,330 (0,89), 4,367 (1,25), 4,400 (0,98), 4,434 (0,67), 4,463 (0,95), 4,515 (0,67), 4,528 (0,81), 4,565 (3,93), 4,578 (5,71), 4,590 (3,71), 4,654 (0,70), 4,689 (0,72), 4,706 (0,72), 4,732 (0,61), 4,954 (16,00), 5,354 (0,89), 5,408 (0,92), 5,498 (0,92), 5,551 (0,86), 7,252 (4,52), 7,272 (4,88), 7,303 (4,29), 7,332 (4,40), 7,757 (2,70), 7,776 (5,16), 7,796 (2,62).

Ví dụ 474

(5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (63,2 mg, 185 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,4 mg, 241 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (31,9 mg, 222 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 70,0 mg (91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

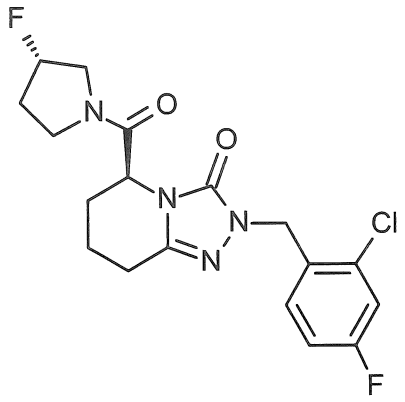
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,38), -0,008 (13,47), 0,008 (11,40), 0,146 (1,38), 1,666 (2,35), 1,736 (2,79), 1,973 (2,17), 2,009 (3,15), 2,019 (3,44), 2,053 (2,14), 2,060 (2,14), 2,073 (5,00), 2,089 (1,70), 2,327 (1,67), 2,366 (1,12), 2,523 (6,84), 2,567 (4,71), 2,577 (3,40), 2,592 (3,95), 2,607 (5,43), 2,618 (3,11), 2,649 (1,88), 2,669

(2,03), 2,709 (1,34), 3,455 (1,19), 3,489 (2,24), 3,498 (1,77), 3,511 (1,88), 3,521 (1,92), 3,544 (1,99), 3,573 (1,45), 3,616 (1,48), 3,630 (1,63), 3,648 (1,05), 3,671 (1,67), 3,685 (3,19), 3,700 (2,46), 3,719 (2,46), 3,733 (2,28), 3,750 (1,95), 3,763 (1,95), 3,798 (1,01), 3,868 (1,48), 3,907 (1,09), 3,926 (1,45), 3,940 (1,63), 3,955 (1,05), 3,975 (1,52), 3,990 (1,63), 4,005 (1,09), 4,018 (0,94), 4,130 (0,98), 4,145 (1,23), 4,159 (1,12), 4,171 (1,85), 4,185 (1,23), 4,198 (0,98), 4,213 (1,05), 4,796 (4,27), 4,808 (5,97), 4,819 (4,16), 4,868 (16,00), 4,875 (9,59), 4,886 (8,65), 4,926 (1,81), 5,264 (1,63), 5,275 (1,85), 5,287 (1,59), 5,297 (1,16), 5,329 (1,41), 5,351 (1,41), 5,388 (1,99), 5,408 (1,63), 5,457 (1,34), 7,201 (1,30), 7,223 (6,33), 7,228 (6,73), 7,238 (9,38), 7,244 (8,36), 7,248 (9,81), 7,254 (6,91), 7,456 (5,36), 7,479 (5,57).

Ví dụ 475

(5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (63,2 mg, 185 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,4 mg, 241 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (27,9 mg, 222 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 63,6 mg (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

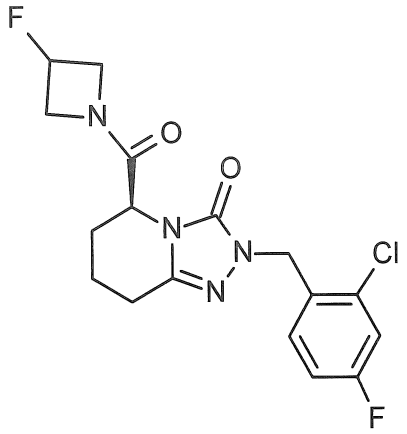
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,33), -0,008 (11,31), 0,008 (10,12), 0,146 (1,33), 1,735 (5,83), 1,878 (1,15), 1,911 (1,86), 1,994 (1,64), 2,030 (2,74), 2,064

(2,61), 2,073 (4,69), 2,090 (3,49), 2,101 (3,93), 2,137 (2,78), 2,220 (1,59), 2,268 (2,08), 2,327 (2,03), 2,366 (1,33), 2,558 (4,24), 2,568 (4,15), 2,583 (3,23), 2,612 (4,82), 2,669 (2,78), 2,710 (1,59), 3,272 (1,24), 3,359 (1,46), 3,368 (1,46), 3,395 (1,64), 3,405 (1,68), 3,466 (1,24), 3,493 (1,59), 3,502 (1,55), 3,608 (1,06), 3,633 (4,95), 3,653 (4,24), 3,678 (2,78), 3,695 (2,03), 3,726 (2,48), 3,745 (3,58), 3,768 (2,83), 3,788 (2,43), 3,821 (0,71), 3,855 (4,77), 4,691 (2,30), 4,700 (2,78), 4,706 (2,92), 4,715 (2,30), 4,748 (2,87), 4,757 (3,31), 4,763 (3,76), 4,772 (2,74), 4,823 (3,40), 4,863 (16,00), 4,878 (8,71), 4,885 (9,86), 4,925 (2,21), 5,258 (2,25), 5,390 (2,96), 5,515 (1,72), 5,944 (0,57), 7,199 (1,37), 7,220 (6,81), 7,226 (7,47), 7,241 (8,09), 7,248 (9,15), 7,274 (1,46), 7,456 (5,70), 7,462 (5,57), 7,478 (5,79), 7,483 (5,52).

Ví dụ 476

(5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



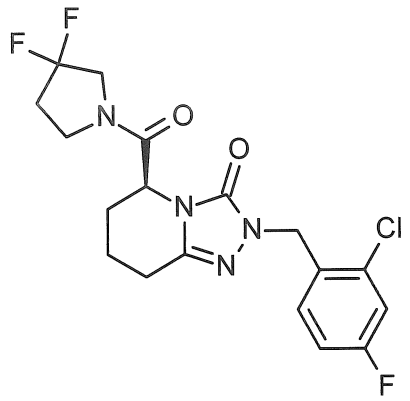
Axit (5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (63,2 mg, 185 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,4 mg, 241 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (24,8 mg, 222 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 57,0 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,58), 0,008 (2,92), 1,688 (2,51), 1,712 (4,48), 1,721 (4,07), 1,964 (2,44), 1,975 (2,30), 2,008 (1,96), 2,019 (2,00), 2,030 (2,15), 2,073 (5,14), 2,327 (0,53), 2,366 (0,51), 2,523 (2,70), 2,581 (3,90), 2,595 (5,88), 2,609 (3,00), 2,624 (1,16), 2,638 (1,95), 2,651 (0,89), 2,670 (0,66), 2,709 (0,55), 3,898 (0,79), 3,927 (1,67), 3,958 (1,70), 3,991 (1,66), 4,018 (0,96), 4,157 (0,70), 4,171 (0,81), 4,187 (0,66), 4,223 (1,42), 4,239 (1,38), 4,252 (1,29), 4,274 (1,71), 4,302 (1,49), 4,334 (0,93), 4,362 (1,42), 4,394 (1,05), 4,431 (0,75), 4,456 (1,03), 4,506 (0,77), 4,520 (0,88), 4,548 (4,00), 4,560 (6,36), 4,573 (4,15), 4,600 (0,64), 4,635 (0,68), 4,649 (0,81), 4,687 (0,81), 4,702 (0,82), 4,728 (0,62), 4,834 (1,19), 4,874 (16,00), 4,884 (6,86), 4,925 (0,82), 5,353 (1,00), 5,406 (1,00), 5,496 (0,99), 5,549 (1,00), 7,202 (1,12), 7,224 (4,47), 7,242 (10,36), 7,258 (7,49), 7,279 (2,00), 7,455 (3,92), 7,461 (3,86), 7,477 (4,01), 7,483 (3,93).

Ví dụ 477

(5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



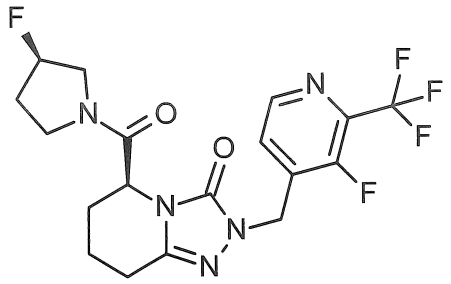
Axit (5S)-2-(2-Clo-4-flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (63,2 mg, 185 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (91,4 mg, 241 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 740 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (31,9 mg, 222 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 64,5 mg (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,75), -0,008 (14,84), 0,008 (12,90), 0,146 (1,55), 1,675 (2,23), 1,723 (2,91), 1,911 (0,82), 2,004 (3,30), 2,012 (3,15), 2,039 (2,57), 2,073 (9,41), 2,327 (2,33), 2,366 (2,28), 2,381 (1,89), 2,410 (2,28), 2,430 (2,13), 2,563 (5,62), 2,572 (6,06), 2,587 (5,53), 2,607 (6,01), 2,650 (1,79), 2,670 (2,57), 2,710 (1,99), 3,536 (2,96), 3,556 (4,12), 3,567 (2,33), 3,575 (2,18), 3,636 (0,82), 3,670 (2,47), 3,703 (2,96), 3,740 (1,94), 3,773 (3,25), 3,784 (2,18), 3,809 (4,27), 3,828 (1,21), 3,890 (1,31), 3,909 (2,81), 3,936 (1,99), 3,954 (0,92), 3,993 (1,70), 4,021 (1,31), 4,035 (1,60), 4,063 (0,97), 4,145 (1,12), 4,176 (1,50), 4,201 (1,55), 4,760 (2,47), 4,775 (3,20), 4,785 (2,33), 4,830 (3,35), 4,849 (3,25), 4,868 (15,03), 4,882 (16,00), 4,922 (2,67), 7,199 (1,36), 7,205 (1,36), 7,220 (6,55), 7,226 (7,18), 7,236 (9,31), 7,247 (7,90), 7,252 (9,70), 7,274 (1,65), 7,456 (6,64), 7,462 (6,69), 7,478 (6,50), 7,484 (6,40).

Ví dụ 478

(5S)-5-{[(3R)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



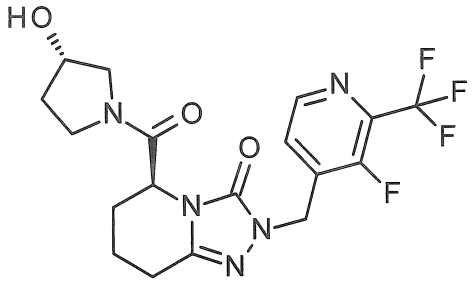
Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 167 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (82,3 mg, 217 µmol) và trietylamin (70 µl, 500 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3R)-3-flopyrolidin hydroclorua (25,1 mg, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 37,0 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,80), -0,008 (12,00), 0,008 (8,00), 0,146 (0,80), 1,655 (0,80), 1,760 (0,80), 2,016 (2,00), 2,027 (1,60), 2,072 (2,00), 2,101 (0,80), 2,128 (0,80), 2,263 (0,40), 2,324 (1,60), 2,329 (2,40), 2,333 (1,60), 2,367 (2,00), 2,410 (0,40), 2,520 (16,00), 2,524 (14,00), 2,558 (2,80), 2,584 (1,60), 2,595 (1,20), 2,615 (1,20), 2,626 (2,00), 2,638 (1,20), 2,666 (2,40), 2,671 (3,20), 2,711 (2,00), 3,136 (0,40), 3,176 (0,80), 3,209 (0,80), 3,383 (3,20), 3,458 (0,80), 3,528 (2,00), 3,551 (1,60), 3,578 (1,20), 3,603 (2,00), 3,659 (0,80), 3,684 (0,40), 3,748 (0,40), 3,787 (0,40), 3,919 (0,40), 3,942 (0,80), 3,983 (0,40), 4,013 (0,40), 4,043 (0,40), 4,841 (0,80), 4,855 (1,20), 4,866 (0,80), 4,890 (0,80), 5,068 (6,40), 5,272 (0,40), 5,348 (0,40), 5,400 (0,40), 5,481 (0,40), 7,561 (2,00), 8,564 (2,80), 8,575 (2,80).

Ví dụ 479

(5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



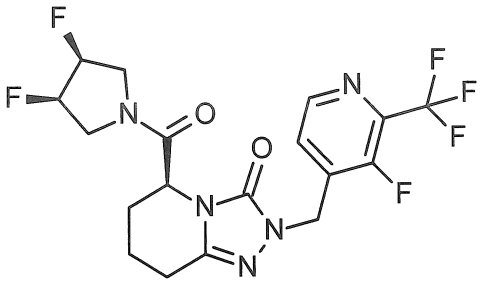
Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (30,0 mg, 83,3 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (37,9 mg, 99,9 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (44 µl, 250 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol (9,43 mg, 108 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 17,0 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,30), -0,008 (10,80), 0,008 (9,76), 0,146 (1,30), 1,406 (2,34), 1,672 (2,21), 1,750 (4,42), 1,850 (2,47), 1,860 (2,86), 1,872 (2,60), 1,882 (3,25), 1,985 (3,51), 2,008 (3,25), 2,029 (3,90), 2,039 (4,03), 2,075 (2,47), 2,327 (3,64), 2,366 (2,34), 2,518 (16,00), 2,523 (12,88), 2,565 (4,42), 2,576 (4,16), 2,591 (3,12), 2,624 (5,59), 2,665 (5,20), 2,669 (5,20), 2,674 (3,77), 2,710 (2,47), 3,204 (0,91), 3,236 (1,30), 3,346 (4,94), 3,379 (4,42), 3,398 (2,08), 3,433 (1,56), 3,443 (1,56), 3,455 (2,21), 3,463 (2,73), 3,485 (1,95), 3,575 (2,73), 3,593 (1,95), 3,638 (2,47), 3,649 (3,64), 3,665 (2,34), 3,676 (2,86), 3,756 (0,78), 4,270 (2,60), 4,361 (2,86), 4,710 (2,08), 4,719 (2,47), 4,726 (2,60), 4,734 (2,08), 4,752 (2,21), 4,767 (3,38), 4,775 (2,34), 4,834 (0,91), 4,955 (5,07), 4,963 (6,89), 4,972 (2,08), 5,014 (1,17), 5,065 (15,87), 5,078 (7,93), 5,087 (7,02), 5,106 (1,43), 7,542 (4,03), 7,554 (7,93), 7,567 (4,42), 8,562 (9,76), 8,573 (9,76).

Ví dụ 480

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (1,19 g, 3,15 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (25 ml), và HBTU (1,55 g, 4,09 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,6 ml, 9,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin (371 mg, 3,46 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 1,04 g (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

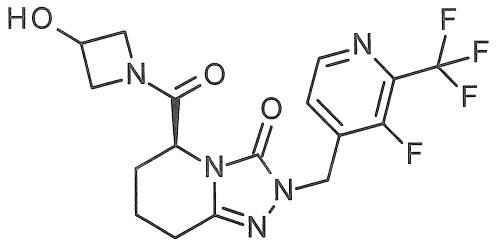
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,37 phút; MS (ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,54), -0,008 (6,70), 0,008 (4,70), 0,146 (0,62), 1,412 (0,79), 1,655 (1,63), 1,747 (1,90), 1,987 (1,56), 2,025 (2,55), 2,034 (2,62), 2,073 (16,00), 2,095 (1,11), 2,102 (1,16), 2,328 (0,62), 2,561 (2,20), 2,576 (2,30), 2,587

(2,97), 2,597 (2,25), 2,612 (3,07), 2,625 (4,03), 2,637 (2,32), 2,669 (1,88), 2,710 (0,47), 3,461 (0,79), 3,495 (1,66), 3,505 (1,19), 3,517 (1,43), 3,527 (1,48), 3,537 (1,26), 3,551 (1,36), 3,581 (0,96), 3,622 (1,04), 3,636 (1,19), 3,655 (0,82), 3,677 (1,24), 3,691 (2,32), 3,704 (1,68), 3,724 (1,88), 3,738 (1,68), 3,755 (1,34), 3,768 (1,43), 3,802 (0,69), 3,873 (1,01), 3,909 (0,84), 3,930 (1,06), 3,944 (1,19), 3,960 (0,74), 3,980 (1,14), 3,995 (1,11), 4,009 (0,72), 4,022 (0,62), 4,131 (0,69), 4,146 (0,79), 4,160 (0,79), 4,172 (1,21), 4,186 (0,91), 4,199 (0,74), 4,214 (0,67), 4,816 (3,24), 4,830 (4,23), 4,840 (2,94), 5,021 (1,34), 5,063 (12,44), 5,074 (6,87), 5,116 (0,89), 5,266 (1,19), 5,276 (1,29), 5,288 (1,16), 5,314 (0,94), 5,329 (0,96), 5,353 (1,01), 5,389 (1,36), 5,408 (1,21), 5,420 (1,21), 5,431 (0,89), 5,444 (0,87), 5,457 (0,99), 7,549 (2,67), 7,561 (4,33), 8,564 (5,98), 8,576 (5,76).

Ví dụ 481

(5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



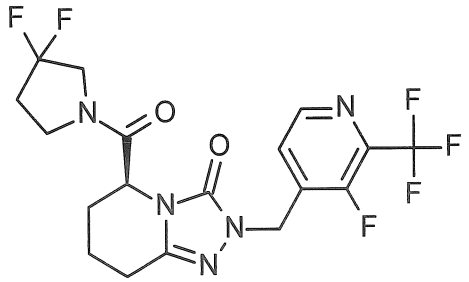
Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (30,0 mg, 83,3 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (41,1 mg, 108 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (44 µl, 250 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (10,9 mg, 99,9 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 10,0 mg (29% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,61 phút; MS (ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,83), -0,008 (16,00), 0,008 (13,26), 0,146 (1,74), 1,962 (0,46), 2,327 (2,74), 2,366 (2,56), 2,523 (9,05), 2,669 (2,65), 2,710 (2,47), 3,187 (0,55), 4,046 (0,46), 4,523 (0,55), 4,550 (0,64), 5,063 (1,74), 7,561 (0,64), 8,559 (0,64).

Ví dụ 482

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (180 mg, độ tinh khiết 53%, 266 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,4 ml), và HBTU (263 mg, 692 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (280 µl, 1,6 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (91,8 mg, 639 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 106 mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

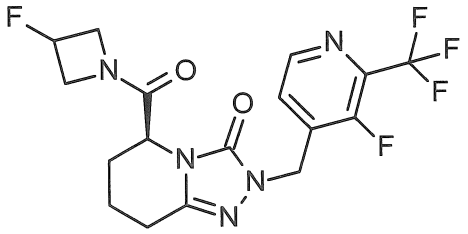
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,81), 0,145 (0,69), 1,173 (1,04), 1,191 (0,75), 1,225 (2,76), 1,243 (13,73), 1,259 (16,00), 1,273 (7,74), 1,673 (2,04), 1,748 (2,50), 1,902 (0,95), 1,978 (1,38), 2,019 (3,08), 2,327 (1,53), 2,366 (1,87), 2,382 (1,96), 2,411 (2,36), 2,432 (2,45), 2,455 (2,22), 2,583 (4,23), 2,592 (4,12), 2,608 (4,37), 2,625 (4,72), 2,669 (2,62), 2,710 (0,92), 3,145 (1,27), 3,541 (2,53), 3,560 (3,91), 3,573 (2,13), 3,581 (2,16), 3,641 (1,29), 3,674 (2,27), 3,709 (2,50), 3,744 (1,64), 3,779 (2,91), 3,814 (4,20), 3,833 (1,21), 3,891 (1,21), 3,909 (2,42), 3,936 (1,76), 3,955 (0,83), 3,967 (0,78), 3,997 (1,61), 4,025 (1,12), 4,040 (1,41), 4,067 (0,86), 4,150 (0,83), 4,179 (1,41), 4,205 (1,50),

4,238 (0,55), 4,782 (2,13), 4,797 (2,88), 4,806 (2,07), 4,853 (2,07), 4,868 (2,73), 4,877 (2,13), 5,021 (1,44), 5,063 (13,32), 5,071 (14,39), 5,113 (1,53), 6,513 (0,89), 7,547 (4,03), 7,560 (7,63), 7,573 (4,20), 8,564 (8,86), 8,575 (8,72).

Ví dụ 483

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



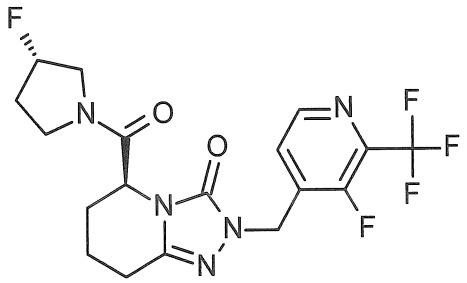
Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (30,0 mg, 83,3 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (41,1 mg, 108 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (44 µl, 250 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (11,1 mg, 99,9 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 15,0 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,74), -0,008 (7,63), 0,008 (6,07), 0,146 (0,74), 1,673 (1,71), 1,683 (2,20), 1,698 (2,34), 1,709 (2,72), 1,730 (3,20), 1,982 (2,42), 1,995 (2,49), 2,020 (2,27), 2,327 (1,45), 2,366 (1,38), 2,523 (5,77), 2,574 (3,20), 2,600 (4,24), 2,614 (6,10), 2,627 (3,20), 2,642 (1,30), 2,656 (2,16), 2,669 (2,46), 2,710 (1,60), 3,909 (0,82), 3,935 (1,64), 3,965 (1,64), 3,997 (1,71), 4,023 (1,00), 4,166 (0,71), 4,178 (0,86), 4,194 (0,67), 4,243 (1,34), 4,278 (1,64), 4,309 (1,60), 4,343 (0,93), 4,371 (1,64), 4,398 (1,12), 4,432 (0,82), 4,460 (1,04), 4,516 (0,74), 4,530 (0,89), 4,572 (4,43), 4,585 (6,55), 4,597 (4,24), 4,634 (0,74), 4,649 (0,82), 4,685 (0,78), 4,702 (0,78), 4,726 (0,63), 5,023 (0,78), 5,065 (16,00), 5,115 (0,63), 5,355 (1,00), 5,408 (1,00), 5,497 (1,04), 5,551 (1,04), 7,556 (4,09), 7,569 (7,74), 7,581 (4,28), 8,561 (6,96), 8,573 (7,00).

Ví dụ 484

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



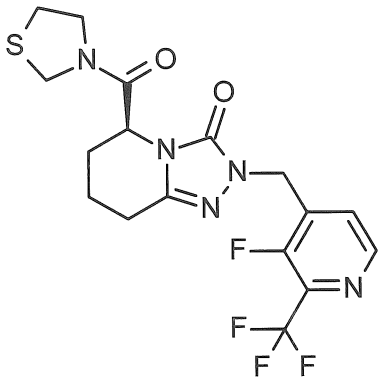
Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (180 mg, độ tinh khiết 53%, 266 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,4 ml), và HBTU (263 mg, 692 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (280 µl, 1,6 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (80,3 mg, 639 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 98,9 mg (86% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (13,44), 0,146 (1,64), 1,748 (1,64), 1,934 (0,62), 2,106 (1,64), 2,267 (0,82), 2,327 (2,67), 2,366 (2,15), 2,523 (7,49), 2,587 (1,33), 2,602 (1,13), 2,629 (1,74), 2,669 (3,28), 2,709 (1,95), 3,408 (0,51), 3,462 (0,51), 3,498 (0,62), 3,634 (1,64), 3,652 (1,33), 3,679 (1,13), 3,703 (0,72), 3,751 (1,23), 3,774 (1,13), 3,792 (0,82), 3,857 (1,74), 4,717 (1,13), 4,780 (1,33), 4,790 (1,13), 5,016 (0,92), 5,057 (5,95), 5,071 (4,21), 5,112 (0,62), 5,260 (0,82), 5,393 (1,03), 5,515 (0,62), 7,548 (1,54), 7,561 (3,08), 7,573 (1,74), 8,564 (3,69), 8,575 (3,69).

Ví dụ 485

(5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5-(1,3-thiazolidin-3-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



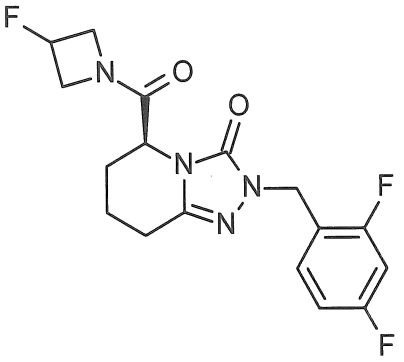
Axit (5S)-2-{[3-Flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 278 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,1 ml, 26 mmol), và HBTU (137 mg, 361 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 830 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 1,3-thiazolidine (29,7 mg, 333 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 61,0 mg (51% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,81), -0,008 (16,00), 0,008 (14,45), 0,146 (1,94), 1,622 (0,52), 1,764 (0,65), 2,037 (0,90), 2,327 (2,84), 2,366 (2,45), 2,524 (6,32), 2,566 (2,06), 2,581 (1,42), 2,629 (1,29), 2,669 (3,48), 2,710 (2,71), 3,020 (1,42), 3,036 (0,77), 3,130 (0,90), 3,145 (1,81), 3,160 (1,03), 3,643 (0,52), 3,696 (0,52), 3,801 (0,52), 3,945 (0,52), 4,374 (0,90), 4,400 (1,16), 4,556 (1,03), 4,581 (0,90), 4,614 (0,65), 4,637 (0,77), 4,811 (0,77), 4,833 (0,65), 4,904 (0,65), 4,991 (0,52), 5,067 (3,35), 5,075 (3,61), 7,547 (0,90), 7,560 (1,81), 7,574 (0,90), 8,564 (2,06), 8,576 (2,06).

Ví dụ 486

(5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



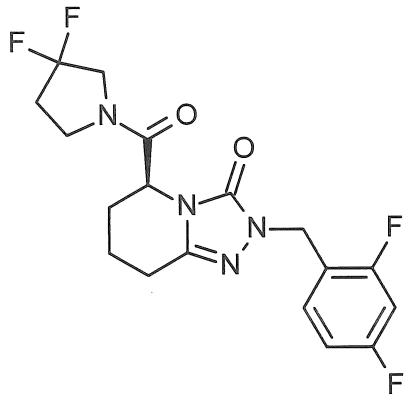
Axit (5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 194 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (95,6 mg, 252 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (26,0 mg, 233 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 53,1 mg (75% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,22 phút; MS (ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,45), 1,702 (7,00), 1,942 (3,26), 2,005 (2,78), 2,016 (2,91), 2,073 (5,89), 2,327 (0,68), 2,366 (0,55), 2,524 (5,41), 2,566 (6,11), 2,580 (8,21), 2,593 (4,09), 2,609 (1,51), 2,622 (2,63), 2,635 (1,12), 2,669 (0,79), 2,710 (0,61), 3,760 (0,96), 3,778 (0,79), 3,894 (1,12), 3,923 (2,21), 3,952 (2,34), 3,985 (2,23), 4,016 (1,34), 4,152 (0,98), 4,167 (1,09), 4,180 (0,90), 4,205 (1,25), 4,220 (2,01), 4,235 (1,97), 4,250 (2,15), 4,264 (2,34), 4,287 (2,30), 4,319 (1,99), 4,348 (1,44), 4,391 (1,40), 4,426 (1,03), 4,450 (1,36), 4,496 (1,09), 4,521 (5,41), 4,533 (8,38), 4,546 (5,32), 4,566 (1,23), 4,591 (0,79), 4,629 (0,96), 4,642 (1,12), 4,681 (1,07), 4,697 (1,07), 4,721 (0,88), 4,784 (2,28), 4,822 (16,00), 4,877 (1,42), 5,351 (1,40), 5,405 (1,38), 5,494 (1,36), 5,548 (1,38), 7,056 (2,78), 7,078 (6,02), 7,097 (3,37), 7,219 (2,93), 7,244 (5,67), 7,268 (3,02), 7,284 (2,85), 7,304 (5,87), 7,322 (5,60), 7,343 (2,34).

Ví dụ 487

(5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



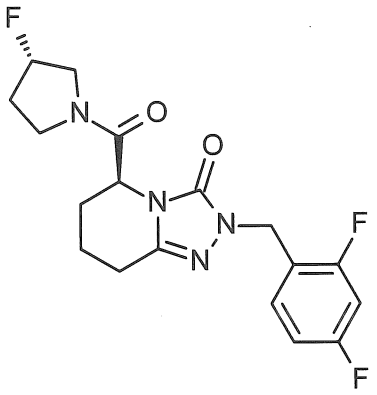
Axit (5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 194 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (95,6 mg, 252 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (33,4 mg, 233 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 68,6 mg (89% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,009 (7,97), 1,707 (3,42), 1,991 (3,13), 2,072 (3,13), 2,327 (1,65), 2,365 (1,99), 2,408 (2,33), 2,572 (6,04), 2,590 (6,43), 2,604 (3,99), 2,633 (1,94), 2,669 (1,77), 2,710 (1,77), 3,533 (2,85), 3,544 (4,10), 3,554 (4,38), 3,664 (2,56), 3,697 (2,96), 3,739 (1,59), 3,772 (3,53), 3,804 (5,52), 3,904 (2,90), 3,930 (2,05), 3,989 (1,77), 4,031 (1,59), 4,169 (1,59), 4,196 (1,65), 4,748 (3,19), 4,779 (2,79), 4,817 (16,00), 4,836 (14,92), 4,875 (2,85), 7,059 (2,51), 7,081 (5,47), 7,102 (2,96), 7,218 (3,19), 7,225 (3,07), 7,244 (5,01), 7,268 (3,36), 7,275 (5,07), 7,298 (6,21), 7,315 (5,98), 7,336 (2,62).

Ví dụ 488

(5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 194 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml), và HBTU (95,6 mg, 252 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (29,2 mg, 233 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 71,0 mg (96% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

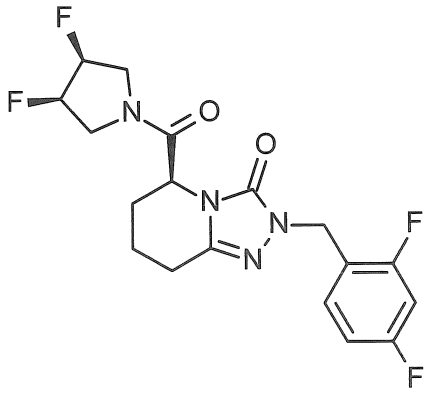
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,26 phút; MS (ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,47), -0,008 (4,61), 0,008 (3,24), 0,146 (0,44), 1,244 (0,93), 1,259 (0,88), 1,274 (0,58), 1,710 (5,63), 1,721 (6,37), 1,858 (1,32), 1,869 (1,26), 1,882 (1,15), 1,892 (1,62), 1,970 (1,59), 1,984 (1,56), 1,996 (2,22), 2,006 (2,91), 2,019 (2,66), 2,050 (2,52), 2,060 (3,16), 2,073 (10,65), 2,086 (3,81), 2,105 (3,24), 2,123 (2,14), 2,134 (2,58), 2,170 (0,93), 2,189 (0,63), 2,217 (1,70), 2,237 (1,81), 2,266 (2,25), 2,323 (0,93), 2,328 (1,07), 2,366 (1,13), 2,519 (4,01), 2,568 (2,96), 2,591 (4,80), 2,596 (4,97), 2,638 (1,87), 2,670 (1,04), 2,690 (1,78), 2,710 (1,04), 2,731 (0,96), 2,890 (1,29), 3,267 (1,13), 3,286 (1,40), 3,296 (2,09), 3,314 (2,11), 3,324 (1,45), 3,342 (1,23), 3,357 (1,26), 3,365 (1,45), 3,369 (1,29), 3,391 (1,67), 3,400 (1,70), 3,453 (1,29), 3,462 (1,34), 3,489 (1,89), 3,498 (1,73), 3,606 (1,23), 3,631 (6,26), 3,649 (4,50), 3,654 (4,12), 3,674 (2,83), 3,693 (2,42), 3,719 (2,61), 3,740 (4,28), 3,766 (3,51), 3,773 (2,74), 3,782 (2,96), 3,814 (0,80), 3,851 (5,46), 4,491 (2,42), 4,668 (4,34), 4,677 (4,78), 4,683 (4,91), 4,693 (4,14), 4,724 (4,69), 4,734 (5,08), 4,740 (5,57), 4,749 (4,36), 4,773 (4,94), 4,812 (16,00), 4,838 (10,21), 4,877 (3,18), 5,258 (2,69), 5,382 (3,35), 5,389 (3,46), 5,510 (1,95), 5,943 (0,63), 6,954 (0,41), 7,054 (2,58), 7,060 (2,74), 7,075 (5,79), 7,081 (6,37), 7,097

(3,27), 7,102 (3,32), 7,218 (3,10), 7,225 (2,94), 7,243 (5,43), 7,249 (5,05), 7,268 (3,29), 7,274 (4,47), 7,280 (2,52), 7,297 (5,52), 7,302 (4,36), 7,314 (3,68), 7,318 (5,46), 7,335 (1,65), 7,340 (1,84).

Ví dụ 489

(5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-(2,4-Diflobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 194 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml), và HBTU (95,6 mg, 252 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 780 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (33,4 mg, 233 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 70,3 mg (91% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

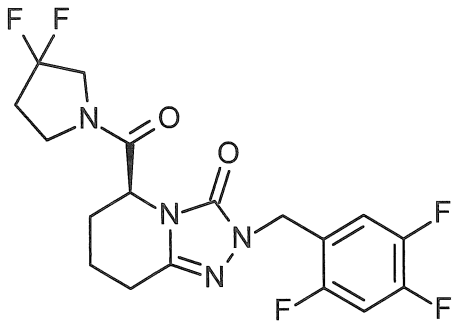
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,55), -0,008 (5,38), 0,008 (5,26), 0,146 (0,55), 1,021 (0,70), 1,038 (0,74), 1,409 (0,50), 1,637 (2,21), 1,661 (2,91), 1,670 (2,58), 1,697 (2,83), 1,709 (3,33), 1,718 (3,71), 1,732 (3,08), 1,909 (1,50), 1,951 (2,82), 1,959 (2,44), 1,975 (1,85), 1,997 (3,57), 2,021 (2,24), 2,032 (2,52), 2,039 (2,71), 2,047 (2,58), 2,056 (2,19), 2,073 (9,63), 2,082 (1,94), 2,110 (0,67), 2,327 (0,77), 2,562 (4,05), 2,577 (5,02), 2,591 (6,66), 2,602 (3,78), 2,621 (1,42), 2,633 (2,28), 2,645 (1,22), 2,670 (0,89), 2,710 (0,67), 3,440 (0,78), 3,449 (1,35), 3,458 (0,84), 3,483 (2,30), 3,504 (1,67), 3,512 (1,74), 3,521 (2,00), 3,530 (2,80), 3,538 (2,63), 3,563 (1,19), 3,573 (1,72), 3,583 (1,09),

3,611 (1,83), 3,625 (2,06), 3,644 (1,28), 3,658 (1,45), 3,666 (2,06), 3,681 (2,99), 3,699 (3,74), 3,714 (2,35), 3,722 (2,38), 3,731 (2,44), 3,751 (2,28), 3,762 (2,16), 3,784 (1,24), 3,797 (1,17), 3,826 (0,81), 3,856 (1,44), 3,862 (1,78), 3,891 (1,17), 3,898 (1,31), 3,922 (1,80), 3,936 (2,03), 3,951 (1,24), 3,965 (1,42), 3,971 (1,92), 3,985 (1,92), 4,000 (1,20), 4,014 (1,11), 4,125 (1,20), 4,140 (1,39), 4,153 (1,36), 4,167 (2,31), 4,181 (1,49), 4,194 (1,33), 4,209 (1,22), 4,780 (9,35), 4,793 (4,99), 4,817 (16,00), 4,831 (9,32), 4,839 (9,45), 4,870 (1,49), 4,879 (2,33), 5,069 (0,81), 5,244 (1,25), 5,253 (1,99), 5,265 (2,00), 5,275 (2,21), 5,283 (1,78), 5,296 (1,38), 5,309 (1,24), 5,317 (1,27), 5,329 (1,60), 5,337 (1,63), 5,349 (1,70), 5,364 (1,55), 5,374 (2,16), 5,387 (2,41), 5,398 (2,00), 5,406 (1,99), 5,414 (1,78), 5,439 (1,24), 5,447 (1,36), 5,457 (1,70), 5,470 (1,64), 5,479 (1,72), 5,493 (1,25), 5,502 (0,83), 7,057 (2,83), 7,060 (2,85), 7,078 (6,16), 7,081 (6,15), 7,100 (3,50), 7,103 (3,46), 7,220 (2,96), 7,246 (5,77), 7,271 (4,75), 7,293 (4,41), 7,301 (4,41), 7,309 (3,89), 7,317 (4,60), 7,330 (1,78), 7,339 (1,81).

Ví dụ 490

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



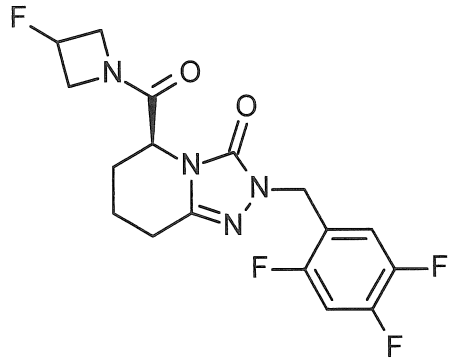
Axit (5S)-3-Oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (75,3 mg, 199 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (80 µl, 460 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (26,3 mg, 183 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 34,2 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,45), -0,008 (4,97), 0,007 (3,87), 0,146 (0,52), 0,966 (0,45), 0,981 (0,45), 1,663 (2,32), 1,688 (1,81), 1,727 (2,84), 1,982 (2,65), 1,995 (3,16), 2,006 (3,42), 2,021 (2,84), 2,034 (2,32), 2,042 (2,39), 2,049 (2,26), 2,059 (2,00), 2,071 (2,00), 2,086 (1,61), 2,327 (1,48), 2,366 (1,74), 2,380 (1,87), 2,409 (2,19), 2,430 (2,19), 2,451 (1,74), 2,560 (5,94), 2,570 (6,97), 2,586 (5,87), 2,604 (6,58), 2,616 (3,16), 2,633 (1,35), 2,646 (2,06), 2,669 (1,81), 2,709 (1,48), 3,530 (2,71), 3,535 (2,90), 3,547 (4,06), 3,556 (4,39), 3,566 (2,52), 3,575 (2,26), 3,636 (0,77), 3,669 (3,29), 3,702 (3,10), 3,737 (2,52), 3,770 (3,42), 3,780 (2,39), 3,788 (1,87), 3,805 (4,65), 3,825 (1,42), 3,835 (0,77), 3,888 (1,35), 3,907 (2,90), 3,925 (1,61), 3,933 (2,06), 3,951 (0,97), 3,961 (0,97), 3,990 (1,87), 4,003 (0,90), 4,018 (1,23), 4,032 (1,68), 4,061 (1,03), 4,143 (1,10), 4,175 (1,68), 4,200 (1,68), 4,230 (0,65), 4,750 (2,39), 4,764 (3,29), 4,774 (2,45), 4,791 (2,19), 4,830 (15,23), 4,845 (16,00), 4,885 (2,52), 7,263 (2,39), 7,280 (2,77), 7,285 (3,16), 7,307 (3,16), 7,312 (2,90), 7,329 (2,45), 7,540 (2,52), 7,556 (2,77), 7,566 (3,87), 7,582 (3,87), 7,591 (2,90), 7,607 (2,65).

Ví dụ 491

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (75,3 mg, 199 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (80 µl, 460 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidine hydroclorua (20,5 mg, 183 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

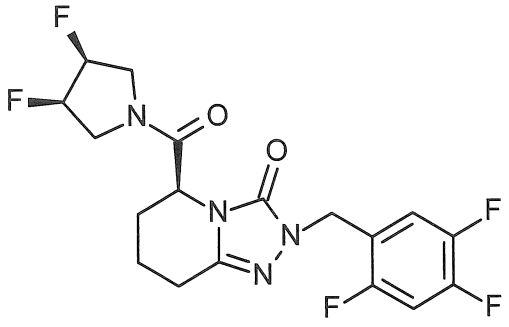
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 27,2 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 385 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,49), -0,008 (13,66), 0,008 (11,22), 0,146 (1,44), 1,675 (2,84), 1,699 (4,55), 1,709 (4,73), 1,956 (2,93), 1,965 (2,75), 2,023 (2,61), 2,073 (1,58), 2,327 (1,49), 2,366 (1,62), 2,523 (5,72), 2,578 (5,18), 2,593 (7,66), 2,606 (3,97), 2,621 (1,58), 2,635 (2,61), 2,648 (1,22), 2,670 (1,67), 2,710 (1,80), 3,899 (0,99), 3,929 (2,03), 3,959 (2,03), 3,991 (2,07), 4,021 (1,22), 4,158 (0,90), 4,171 (1,04), 4,188 (0,86), 4,224 (1,71), 4,238 (1,71), 4,268 (2,30), 4,290 (2,12), 4,321 (1,71), 4,353 (1,35), 4,392 (1,26), 4,429 (0,95), 4,455 (1,31), 4,505 (0,95), 4,538 (4,64), 4,550 (7,62), 4,562 (4,91), 4,600 (0,77), 4,629 (0,81), 4,648 (0,99), 4,682 (0,99), 4,699 (1,04), 4,794 (1,76), 4,834 (16,00), 4,886 (1,17), 5,353 (1,26), 5,406 (1,22), 5,495 (1,22), 5,550 (1,22), 7,272 (1,89), 7,297 (3,15), 7,315 (3,20), 7,339 (1,89), 7,539 (1,89), 7,564 (3,61), 7,581 (3,65), 7,606 (1,98).

Ví dụ 492

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



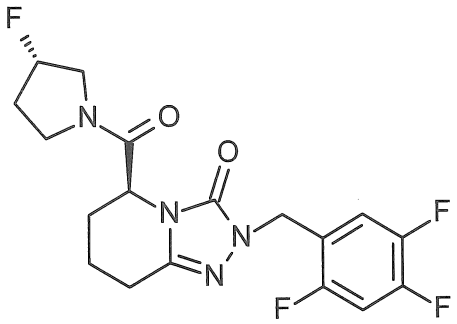
Axit (5S)-3-Oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (75,3 mg, 199 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (80 µl, 460 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (26,3 mg, 183 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 29,0 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,41 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,81), -0,008 (16,00), 0,008 (13,82), 0,146 (1,81), 1,654 (0,75), 1,728 (0,90), 2,012 (0,94), 2,327 (2,07), 2,366 (1,62), 2,523 (6,70), 2,562 (1,69), 2,603 (1,77), 2,645 (0,68), 2,669 (2,11), 2,709 (1,62), 3,487 (1,28), 3,615 (0,60), 3,685 (1,02), 3,699 (0,83), 3,715 (0,75), 3,937 (0,60), 3,987 (0,53), 4,170 (0,56), 4,795 (2,07), 4,830 (4,10), 4,840 (2,52), 4,888 (0,53), 5,387 (0,64), 7,282 (0,98), 7,307 (1,02), 7,537 (0,56), 7,565 (1,20), 7,581 (1,17), 7,605 (0,56).

Ví dụ 493

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-(2,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (50,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (75,3 mg, 199 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (80 µl, 460 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (23,0 mg, 183 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 24,7 mg (41% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

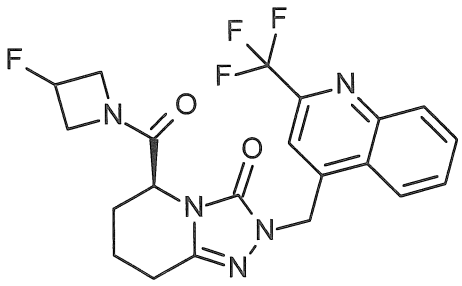
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,39), 0,008 (10,78), 0,146 (1,39), 0,934 (0,70), 1,728 (4,52), 1,910 (1,57), 2,073 (4,35), 2,266 (1,91), 2,327 (4,35), 2,366 (4,52), 2,524 (16,00), 2,580 (2,96), 2,609 (4,35), 2,670 (4,52), 2,710 (4,17), 3,395 (1,57), 3,465 (1,04), 3,493 (1,39), 3,631 (4,70), 3,651 (3,83), 3,697 (1,91), 3,741 (3,30), 3,767 (2,78), 3,851 (4,17), 4,695 (2,43), 4,737 (2,61), 4,752 (3,13), 4,761 (2,43), 4,786 (2,26), 4,825 (11,65), 4,846 (7,65), 4,885 (1,91), 5,259 (2,09), 5,390 (2,61), 5,510 (1,57), 7,263

(2,09), 7,284 (2,78), 7,306 (2,96), 7,329 (1,91), 7,540 (1,91), 7,565 (3,30), 7,582 (3,48), 7,607 (2,09).

Ví dụ 494

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



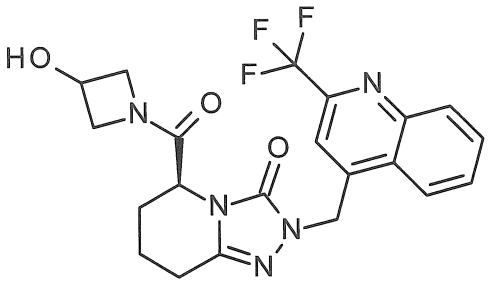
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (69,6 mg, 184 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (80 µl, 460 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3-floazetidin hydroclorua (25,6 mg, 229 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 63,7 mg (93% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,76), -0,008 (16,00), 0,008 (14,24), 0,146 (1,92), 1,686 (2,08), 1,710 (2,88), 1,988 (2,72), 2,073 (2,56), 2,327 (3,68), 2,366 (3,84), 2,523 (13,60), 2,586 (3,20), 2,598 (5,60), 2,611 (3,20), 2,628 (1,44), 2,641 (2,24), 2,670 (4,16), 2,710 (4,00), 3,943 (1,28), 4,002 (1,60), 4,272 (1,92), 4,298 (1,60), 4,330 (1,44), 4,358 (0,96), 4,407 (1,12), 4,472 (0,96), 4,524 (0,80), 4,608 (3,52), 4,620 (5,12), 4,632 (3,36), 5,356 (0,96), 5,423 (3,04), 5,463 (13,44), 5,472 (6,24), 5,484 (5,44), 5,513 (1,44), 7,747 (9,12), 7,846 (3,52), 7,863 (2,40), 7,948 (3,84), 7,966 (5,92), 7,984 (3,36), 8,214 (7,04), 8,236 (6,08), 8,368 (4,32), 8,389 (4,00).

Ví dụ 495

(5S)-5-[(3-Hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



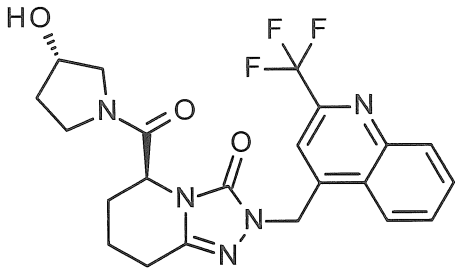
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (75,4 mg, 199 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (80 µl, 460 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, azetidin-3-ol hydroclorua (20,1 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 41,4 mg (61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,29 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,53), -0,008 (5,42), 0,008 (4,04), 0,146 (0,53), 1,651 (3,35), 1,717 (4,41), 1,919 (2,45), 1,931 (2,34), 1,944 (3,72), 1,954 (5,95), 1,966 (5,58), 1,998 (3,61), 2,008 (3,72), 2,017 (3,46), 2,073 (1,65), 2,328 (1,17), 2,333 (0,90), 2,367 (1,22), 2,557 (4,04), 2,582 (4,52), 2,594 (8,50), 2,605 (4,62), 2,623 (2,29), 2,635 (3,56), 2,647 (1,65), 2,670 (1,33), 2,711 (1,22), 3,611 (2,82), 3,619 (3,30), 3,637 (3,67), 3,645 (4,47), 3,661 (3,30), 3,676 (3,19), 3,686 (3,14), 3,933 (3,72), 3,945 (4,15), 3,966 (1,01), 4,035 (5,05), 4,054 (6,80), 4,062 (5,48), 4,077 (3,03), 4,115 (2,45), 4,131 (3,03), 4,141 (2,60), 4,156 (2,39), 4,341 (2,50), 4,358 (4,20), 4,379 (2,98), 4,485 (3,03), 4,501 (4,36), 4,518 (7,28), 4,533 (7,44), 4,566 (3,99), 4,582 (8,40), 4,591 (7,71), 4,606 (3,35), 5,413 (2,23), 5,420 (2,18), 5,454 (12,54), 5,461 (13,50), 5,469 (14,41), 5,474 (13,61), 5,510 (2,45), 5,516 (2,34), 5,811 (11,32), 5,826 (5,58), 7,745 (15,63), 7,753 (16,00), 7,829 (3,46), 7,847 (7,97), 7,864 (5,00), 7,945 (7,23), 7,966 (10,79), 7,984 (6,49), 8,214 (13,29), 8,235 (11,48), 8,363 (6,64), 8,373 (7,02), 8,384 (6,43), 8,394 (6,27).

Ví dụ 496

(5S)-5-{[(3S)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



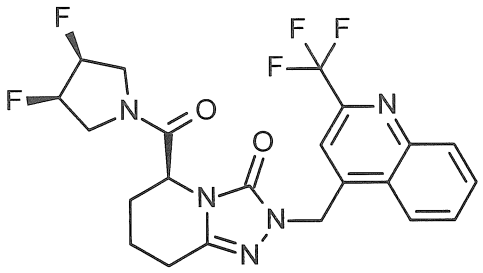
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml, 37 mmol), và HBTU (75,4 mg, 199 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (80 µl, 460 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (22,7 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 62,3 mg (88% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m /z = 462 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,53), 0,008 (2,56), 1,658 (1,13), 1,670 (1,16), 1,682 (1,13), 1,731 (2,20), 1,741 (2,13), 1,862 (1,43), 1,872 (1,73), 1,884 (1,43), 1,894 (1,83), 1,905 (1,43), 1,928 (0,50), 1,988 (2,20), 2,011 (2,23), 2,021 (2,63), 2,031 (2,56), 2,042 (2,03), 2,054 (1,36), 2,062 (1,56), 2,073 (16,00), 2,328 (0,77), 2,367 (0,57), 2,519 (4,39), 2,523 (4,56), 2,564 (1,66), 2,608 (2,89), 2,620 (1,66), 2,640 (0,96), 2,650 (1,33), 2,665 (1,03), 2,670 (0,96), 2,710 (0,63), 3,209 (0,40), 3,241 (0,60), 3,350 (2,69), 3,379 (2,23), 3,390 (1,20), 3,411 (0,93), 3,443 (0,83), 3,453 (0,86), 3,465 (1,06), 3,473 (1,50), 3,495 (0,93), 3,503 (0,90), 3,569 (1,53), 3,591 (0,93), 3,654 (1,40), 3,665 (2,06), 3,681 (1,50), 3,692 (1,60), 4,276 (1,50), 4,371 (1,60), 4,742 (1,23), 4,750 (1,43), 4,757 (1,53), 4,765 (1,23), 4,783 (1,30), 4,798 (1,70), 4,806 (1,16), 4,864 (0,47), 4,970 (2,10), 5,085 (2,03), 5,406 (1,46), 5,447 (4,79), 5,479 (6,35), 5,520 (1,80), 7,743 (10,31), 7,753 (2,59), 7,758 (1,86), 7,825 (1,53), 7,845 (3,29), 7,863 (2,16), 7,945 (2,96), 7,965 (4,46), 7,984 (2,66), 8,213 (5,52), 8,234 (4,72), 8,366 (2,93), 8,387 (2,79).

Ví dụ 497

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



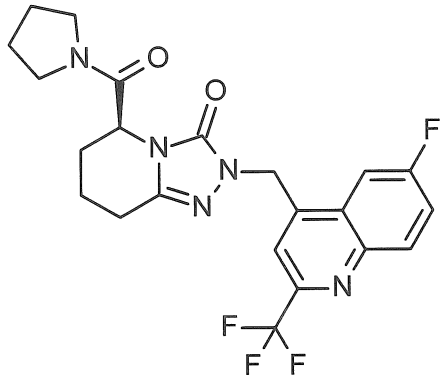
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 153 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (75,4 mg, 199 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (80 µl, 460 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (26,3 mg, 184 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 62,0 mg (84% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,71), -0,008 (16,00), 0,008 (11,82), 0,147 (1,50), 1,648 (1,55), 1,733 (1,67), 2,023 (2,46), 2,328 (2,21), 2,367 (1,67), 2,572 (2,42), 2,609 (3,47), 2,670 (2,59), 2,710 (1,75), 3,501 (1,30), 3,522 (1,46), 3,641 (1,09), 3,696 (2,13), 3,729 (2,05), 3,773 (1,30), 3,930 (1,55), 3,978 (1,09), 4,189 (1,09), 4,854 (2,80), 4,867 (3,89), 4,878 (2,92), 5,265 (1,17), 5,357 (1,04), 5,415 (2,42), 5,456 (5,43), 5,464 (5,60), 5,478 (5,35), 5,492 (5,35), 5,534 (1,84), 7,548 (1,17), 7,597 (1,50), 7,627 (1,84), 7,644 (1,09), 7,735 (7,06), 7,743 (8,15), 7,849 (2,92), 7,870 (1,92), 7,946 (3,09), 7,966 (4,89), 7,983 (2,92), 8,215 (6,35), 8,236 (5,31), 8,359 (2,80), 8,367 (3,17), 8,380 (2,76), 8,388 (2,97).

Ví dụ 498

(5S)-2-{[6-Flo-2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



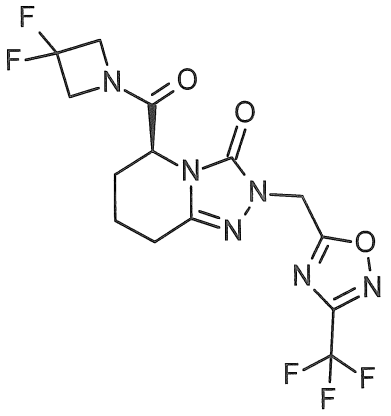
Axit (5S)-2-{[6-Flo-2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (44,0 mg, 107 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HATU (53,0 mg, 139 µmol) và trietylamin (45 µl, 320 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (11 µl, 130 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 28,6 mg (58% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,65 phút; MS (ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,01), 0,146 (1,06), 1,668 (2,28), 1,719 (3,21), 1,764 (2,32), 1,781 (6,04), 1,799 (10,55), 1,816 (8,53), 1,833 (2,66), 1,899 (2,58), 1,916 (7,89), 1,933 (10,26), 1,949 (6,25), 1,966 (1,98), 2,012 (5,91), 2,022 (5,99), 2,035 (3,80), 2,327 (2,62), 2,366 (1,94), 2,569 (3,29), 2,596 (3,08), 2,606 (4,98), 2,618 (3,17), 2,636 (1,60), 2,647 (2,32), 2,669 (2,96), 2,709 (2,07), 3,234 (1,52), 3,251 (3,29), 3,263 (3,29), 3,280 (5,91), 3,333 (3,55), 3,351 (5,78), 3,368 (3,21), 3,380 (3,42), 3,398 (1,60), 3,438 (1,77), 3,456 (3,67), 3,480 (4,64), 3,497 (2,20), 3,612 (2,07), 3,628 (4,56), 3,645 (2,70), 3,653 (3,63), 3,670 (1,65), 4,797 (4,18), 4,811 (5,87), 4,820 (3,93), 5,374 (2,74), 5,415 (12,37), 5,434 (12,50), 5,475 (2,70), 7,797 (16,00), 7,872 (2,53), 7,879 (2,79), 7,894 (4,18), 7,901 (4,69), 7,916 (3,00), 7,923 (3,04), 8,151 (4,98), 8,158 (5,15), 8,177 (5,11), 8,184 (5,02), 8,295 (4,69), 8,309 (4,90), 8,319 (4,73), 8,333 (4,43).

Ví dụ 499

(5S)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



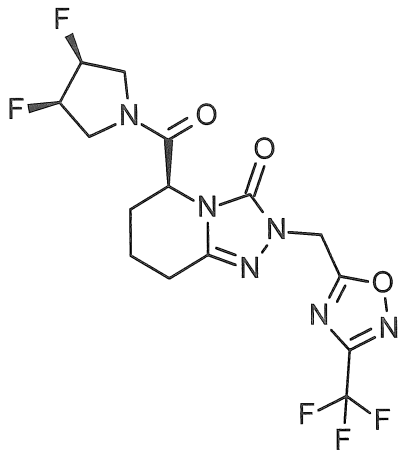
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (85,0 mg, độ tinh khiết 82%, 209 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (103 mg, 272 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 630 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-difloazetidine hydroclorua (32,5 mg, 251 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 46,8 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,49), 0,008 (2,81), 1,723 (2,72), 1,737 (3,89), 1,753 (2,88), 1,766 (1,17), 1,963 (1,10), 1,975 (1,10), 1,987 (1,10), 1,999 (1,76), 2,012 (1,52), 2,023 (0,68), 2,048 (0,75), 2,063 (1,38), 2,083 (1,48), 2,098 (1,38), 2,117 (0,80), 2,327 (0,63), 2,366 (0,84), 2,523 (1,99), 2,576 (0,82), 2,601 (1,90), 2,619 (3,02), 2,629 (2,08), 2,637 (2,32), 2,643 (3,77), 2,657 (1,80), 2,670 (1,12), 2,686 (0,98), 2,700 (0,45), 2,710 (0,89), 4,339 (1,24), 4,376 (2,11), 4,400 (1,27), 4,620 (2,51), 4,635 (3,98), 4,648 (2,51), 4,727 (1,12), 4,758 (1,31), 4,787 (0,68), 4,803 (0,70), 4,835 (1,41), 4,863 (1,31), 5,392 (0,40), 5,437 (16,00), 5,481 (0,45).

Ví dụ 500

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



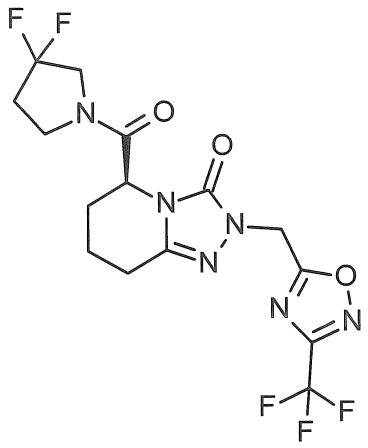
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (85,0 mg, độ tinh khiết 82%, 209 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (103 mg, 272 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 630 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (36,0 mg, 251 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 49,1 mg (56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,99), -0,008 (9,46), 0,008 (7,63), 0,146 (0,99), 1,690 (1,73), 1,744 (2,14), 1,972 (1,73), 2,012 (1,52), 2,076 (1,78), 2,111 (1,41), 2,327 (1,83), 2,366 (1,73), 2,522 (5,39), 2,602 (2,09), 2,611 (3,03), 2,626 (3,71), 2,638 (4,65), 2,652 (2,41), 2,669 (2,67), 2,690 (1,31), 2,710 (1,93), 3,456 (0,78), 3,519 (1,52), 3,528 (1,31), 3,538 (1,41), 3,571 (1,05), 3,616 (1,10), 3,630 (1,31), 3,648 (0,73), 3,685 (1,93), 3,705 (1,52), 3,717 (1,52), 3,726 (1,57), 3,743 (1,41), 3,757 (1,41), 3,777 (1,15), 3,870 (1,10), 3,905 (0,89), 3,927 (1,20), 3,942 (1,20), 3,957 (0,84), 3,977 (1,20), 3,991 (1,20), 4,007 (0,78), 4,020 (0,84), 4,126 (0,78), 4,141 (0,84), 4,168 (1,36), 4,181 (0,94), 4,193 (0,89), 4,209 (0,73), 4,819 (3,50), 4,829 (4,34), 4,835 (4,55), 4,844 (3,61), 5,266 (1,25), 5,377 (2,14), 5,416 (16,00), 5,419 (13,91), 5,427 (10,88), 5,470 (1,78).

Ví dụ 501

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



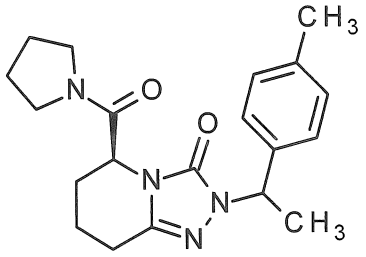
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (85,0 mg, độ tinh khiết 82%, 209 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (103 mg, 272 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 630 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (36,0 mg, 251 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 69,8 mg (77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,44 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,41), -0,008 (3,87), 0,008 (3,12), 0,146 (0,41), 1,704 (1,58), 1,719 (1,84), 1,732 (2,09), 1,741 (2,09), 1,978 (1,42), 1,991 (1,56), 2,002 (1,64), 2,013 (1,44), 2,028 (1,46), 2,052 (1,01), 2,063 (1,30), 2,072 (1,66), 2,078 (1,40), 2,088 (1,34), 2,098 (1,09), 2,107 (1,15), 2,327 (0,79), 2,366 (1,13), 2,380 (1,09), 2,408 (1,40), 2,428 (1,38), 2,450 (1,01), 2,568 (2,17), 2,593 (2,88), 2,608 (3,12), 2,617 (2,94), 2,631 (3,44), 2,640 (3,71), 2,652 (1,94), 2,669 (1,44), 2,683 (1,03), 2,710 (0,95), 3,532 (2,57), 3,551 (4,23), 3,570 (2,05), 3,637 (0,47), 3,670 (1,52), 3,704 (1,66), 3,737 (1,50), 3,768 (2,33), 3,786 (1,36), 3,802 (2,11), 3,811 (1,88), 3,830 (0,97), 3,887 (0,87), 3,906 (1,76), 3,925 (1,03), 3,931 (1,22), 3,950 (0,55), 3,965 (0,57), 3,994 (1,09), 4,007 (0,55), 4,022 (0,83), 4,037 (1,01), 4,065 (0,63), 4,146 (0,69), 4,179 (1,03), 4,202 (0,99), 4,235 (0,47), 4,783 (1,44), 4,793 (1,70), 4,798 (1,88), 4,808 (1,38), 4,858 (1,82), 4,873 (2,27), 4,883 (1,46), 5,375 (0,85), 5,419 (15,23), 5,423 (16,00), 5,467 (1,03), 5,632 (0,45).

Ví dụ 502

(5S)-2-[(1RS)-1-(4-Metylphenyl)etyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 2 chất đồng phân)



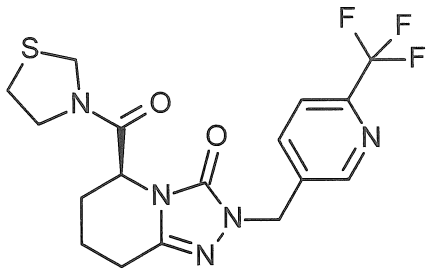
Axit (5S)-2-[(1RS)-1-(4-Metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (chất đồng phân 1) (58,0 mg, 192 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,3 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (94,9 mg, 250 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 770 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, pyrolidin (19 µl, 230 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ và pha nước được chiết ba lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 49,8 mg (73% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (13,92), 0,146 (1,84), 1,575 (7,98), 1,593 (8,07), 1,710 (1,84), 1,755 (2,17), 1,772 (3,54), 1,789 (2,64), 1,896 (2,31), 1,912 (3,02), 1,929 (2,12), 2,267 (15,10), 2,327 (2,64), 2,366 (1,89), 2,523 (8,12), 2,615 (1,79), 2,670 (2,78), 2,709 (1,98), 3,214 (1,18), 3,226 (1,13), 3,244 (1,94), 3,261 (1,04), 3,343 (1,42), 3,442 (1,23), 3,467 (1,42), 3,592 (1,37), 4,706 (1,60), 4,716 (1,23), 5,225 (1,94), 5,243 (1,75), 7,108 (2,64), 7,128 (5,71), 7,160 (6,75), 7,180 (2,88).

Ví dụ 503

(5S)-5-(1,3-Thiazolidin-3-ylcarbonyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



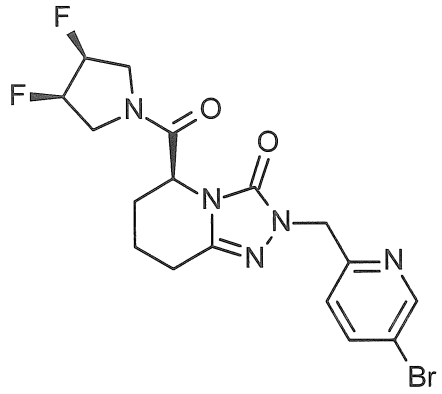
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (100 mg, 292 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (144 mg, 380 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 880 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 1,3-thiazolidine (31,3 mg, 351 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 36,5 mg (30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,97 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,48), -0,008 (3,99), 0,008 (4,42), 0,146 (0,48), 1,619 (0,94), 1,743 (1,45), 1,988 (0,73), 2,020 (1,88), 2,327 (0,94), 2,366 (0,67), 2,567 (2,15), 2,579 (2,06), 2,593 (1,91), 2,613 (2,66), 2,624 (1,54), 2,669 (1,30), 2,710 (0,73), 2,914 (0,42), 3,003 (1,45), 3,019 (3,12), 3,035 (1,72), 3,130 (1,97), 3,146 (4,14), 3,161 (2,21), 3,595 (0,45), 3,611 (0,64), 3,626 (0,82), 3,640 (1,12), 3,655 (0,54), 3,677 (0,60), 3,695 (1,12), 3,712 (0,73), 3,724 (0,60), 3,758 (0,51), 3,773 (0,97), 3,785 (0,88), 3,799 (1,21), 3,814 (0,60), 3,929 (0,57), 3,943 (1,21), 3,958 (0,82), 3,970 (0,94), 3,986 (0,42), 4,371 (1,88), 4,396 (2,42), 4,557 (2,54), 4,583 (2,00), 4,611 (1,42), 4,634 (1,72), 4,809 (1,69), 4,832 (1,42), 4,893 (1,36), 4,972 (1,51), 5,015 (10,37), 5,058 (0,48), 7,910 (15,09), 7,913 (16,00), 8,642 (5,60).

Ví dụ 504

(5S)-2-[(5-Bromopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



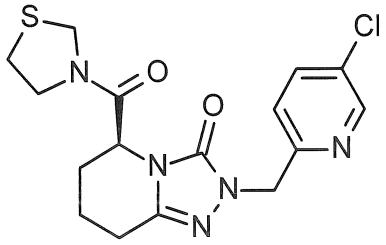
Axit (5S)-2-[(5-Bromopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 283 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (23 µl), và (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (48,8 mg, 340 µmol) và (200 µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, HBTU (140 mg, 368 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 36,5 mg (30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,97 phút; MS (ESIpos): m /z = 442 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: -0,149 (1,70), -0,008 (12,77), 0,008 (16,00), 0,146 (1,62), 1,740 (1,45), 2,015 (1,45), 2,073 (2,13), 2,327 (2,89), 2,366 (3,06), 2,571 (2,55), 2,595 (2,30), 2,605 (2,98), 2,648 (1,11), 2,669 (3,06), 2,710 (2,98), 3,491 (1,11), 3,513 (0,94), 3,632 (0,85), 3,687 (1,45), 3,720 (1,19), 3,785 (0,77), 3,946 (0,77), 3,996 (0,68), 4,174 (0,68), 4,808 (2,81), 4,886 (13,53), 5,275 (0,77), 5,385 (0,85), 5,450 (0,60), 7,145 (3,23), 7,165 (3,57), 8,034 (2,64), 8,055 (2,55), 8,650 (3,15).

Ví dụ 505

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-(1,3-thiazolidin-3-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



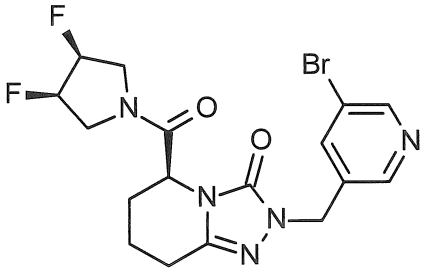
Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 324 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (160 mg, 421 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 970 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 1,3-thiazolidine (34,7 mg, 389 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 45,0 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,15 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,72), 0,008 (2,67), 1,245 (0,93), 1,261 (1,57), 1,278 (0,76), 1,661 (0,95), 1,746 (1,42), 1,796 (0,77), 1,980 (0,76), 2,016 (1,80), 2,073 (1,11), 2,327 (0,55), 2,524 (1,84), 2,578 (2,03), 2,592 (2,04), 2,610 (2,62), 2,622 (1,51), 2,640 (0,63), 2,652 (0,92), 2,665 (0,84), 2,913 (0,50), 3,002 (1,47), 3,018 (3,08), 3,034 (1,74), 3,130 (2,02), 3,146 (4,22), 3,161 (2,18), 3,596 (0,43), 3,614 (0,67), 3,629 (0,91), 3,644 (1,14), 3,659 (0,60), 3,673 (0,63), 3,690 (1,14), 3,707 (0,71), 3,720 (0,60), 3,761 (0,51), 3,777 (0,94), 3,788 (0,91), 3,803 (1,24), 3,818 (0,61), 3,932 (0,60), 3,947 (1,19), 3,961 (0,83), 3,973 (0,92), 3,989 (0,43), 4,244 (0,93), 4,373 (1,89), 4,399 (2,43), 4,486 (0,45), 4,553 (2,48), 4,578 (1,94), 4,618 (1,41), 4,640 (1,72), 4,808 (1,68), 4,831 (1,34), 4,875 (1,22), 4,891 (1,45), 4,900 (1,35), 4,916 (16,00), 4,958 (1,10), 4,974 (1,11), 7,200 (4,68), 7,221 (5,05), 7,914 (4,06), 7,920 (4,18), 7,935 (3,90), 7,941 (4,01), 8,572 (4,54), 8,578 (4,62).

Ví dụ 506

(5S)-2-[(5-Bromopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Bromopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 283 µmol) đầu tiên được

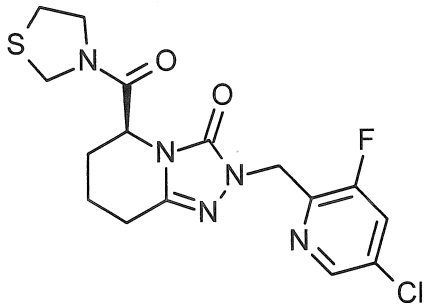
nạp vào THF (1,7 ml), và HBTU (140 mg, 368 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (250 µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (48,8 mg, 340 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 51,1 mg (41% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,64), -0,008 (5,43), 0,008 (5,61), 0,146 (0,67), 1,664 (0,94), 1,732 (1,25), 2,014 (1,37), 2,051 (1,07), 2,067 (0,90), 2,086 (0,77), 2,327 (0,97), 2,366 (0,94), 2,382 (0,97), 2,412 (1,01), 2,431 (0,99), 2,454 (0,88), 2,572 (3,14), 2,583 (2,36), 2,598 (2,26), 2,614 (2,51), 2,669 (1,31), 2,710 (0,71), 3,532 (1,05), 3,541 (1,22), 3,550 (1,83), 3,562 (2,06), 3,580 (0,92), 3,670 (1,18), 3,704 (1,31), 3,746 (0,75), 3,779 (1,91), 3,809 (2,08), 3,826 (0,69), 3,893 (0,60), 3,911 (1,31), 3,937 (0,99), 3,956 (0,54), 3,990 (0,82), 4,018 (0,56), 4,033 (0,77), 4,061 (0,47), 4,149 (0,45), 4,181 (0,75), 4,206 (0,71), 4,765 (1,03), 4,780 (1,44), 4,790 (1,12), 4,837 (1,12), 4,852 (1,50), 4,861 (1,12), 4,905 (16,00), 7,887 (3,24), 7,892 (5,73), 7,897 (3,52), 8,446 (5,61), 8,450 (5,65), 8,639 (5,35), 8,644 (5,37).

Ví dụ 507

(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(1,3-thiazolidin-3-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 306 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,6 ml), và HBTU (139 mg, 367 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 920 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút,

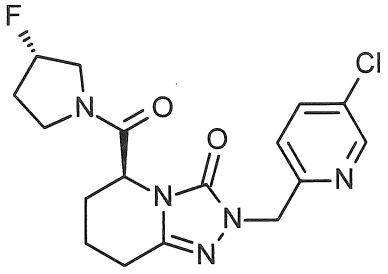
1,3-thiazolidine (35,5 mg, 398 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 40,0 mg (33% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,06), -0,008 (9,48), 0,008 (8,72), 0,147 (1,06), 1,653 (2,73), 1,711 (4,09), 1,949 (2,12), 1,983 (4,70), 2,046 (3,03), 2,073 (3,49), 2,327 (2,88), 2,366 (0,76), 2,470 (2,35), 2,525 (8,95), 2,569 (7,73), 2,581 (4,40), 2,599 (1,97), 2,612 (2,65), 2,670 (3,11), 2,710 (1,14), 2,744 (0,76), 2,800 (0,91), 2,998 (3,79), 3,014 (8,27), 3,030 (4,63), 3,128 (5,31), 3,144 (11,37), 3,159 (5,84), 3,610 (1,44), 3,625 (2,27), 3,640 (3,03), 3,663 (1,82), 3,681 (3,11), 3,698 (1,82), 3,711 (1,44), 3,752 (1,36), 3,767 (2,58), 3,780 (2,27), 3,794 (3,18), 3,810 (1,59), 3,924 (1,59), 3,940 (3,18), 3,952 (2,20), 3,966 (2,35), 3,981 (1,14), 4,367 (5,00), 4,392 (6,82), 4,543 (6,67), 4,568 (5,23), 4,609 (3,72), 4,632 (4,40), 4,797 (4,32), 4,820 (3,64), 4,859 (3,79), 4,900 (5,61), 4,905 (5,84), 4,939 (16,00), 4,943 (15,17), 4,991 (11,98), 5,030 (4,85), 8,089 (8,42), 8,094 (8,95), 8,113 (8,87), 8,118 (8,95), 8,478 (9,33), 8,482 (9,25).

Ví dụ 508

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 324 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (160 mg, 421 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (280 µl, 1,6 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (48,8 mg, 389 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

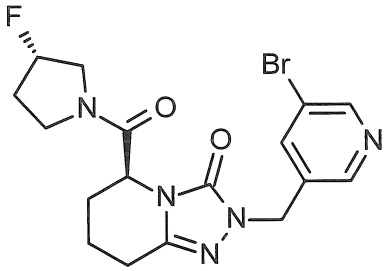
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 67,0 mg (54% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,82), -0,008 (6,88), 0,008 (6,28), 0,146 (0,82), 1,743 (4,02), 1,883 (0,88), 1,930 (1,00), 1,997 (1,06), 2,031 (1,66), 2,109 (2,66), 2,138 (2,02), 2,269 (1,42), 2,327 (1,63), 2,366 (0,69), 2,572 (2,81), 2,588 (2,17), 2,612 (3,32), 2,654 (1,30), 2,669 (1,87), 2,709 (0,69), 2,881 (0,42), 3,276 (1,24), 3,350 (1,18), 3,372 (1,03), 3,399 (1,12), 3,407 (1,09), 3,469 (0,91), 3,496 (1,12), 3,505 (1,09), 3,612 (0,72), 3,636 (3,38), 3,655 (2,90), 3,681 (1,87), 3,697 (1,36), 3,732 (2,17), 3,752 (2,35), 3,778 (1,99), 3,794 (1,57), 3,860 (3,29), 4,695 (1,54), 4,704 (1,93), 4,710 (2,14), 4,720 (1,57), 4,752 (2,11), 4,761 (2,32), 4,767 (2,66), 4,776 (1,96), 4,865 (1,21), 4,906 (16,00), 4,913 (11,14), 4,955 (0,91), 5,259 (1,66), 5,389 (2,05), 5,516 (1,09), 5,944 (0,39), 7,200 (6,85), 7,221 (7,37), 7,913 (5,80), 7,920 (5,89), 7,934 (5,40), 7,941 (5,68), 8,572 (6,67), 8,578 (6,70).

<u>Ví dụ 509</u>

(5S)-2-[(5-Bromopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



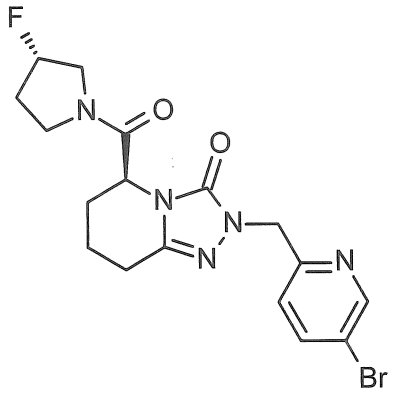
Axit (5S)-2-[(5-Bromopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 283 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,7 ml), và HBTU (140 mg, 368 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (250 µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (42,7 mg, 340 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,7 mg (36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 424 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,52), -0,008 (13,23), 0,008 (14,75), 0,146 (1,57), 1,734 (2,39), 1,910 (0,81), 2,027 (1,25), 2,103 (2,17), 2,137 (1,57), 2,270 (1,08), 2,327 (2,22), 2,366 (1,46), 2,565 (2,12), 2,592 (1,63), 2,616 (2,44), 2,669 (2,77), 2,710 (1,46), 3,397 (0,87), 3,468 (0,71), 3,495 (0,87), 3,638 (2,66), 3,662 (2,01), 3,679 (1,63), 3,703 (1,08), 3,723 (1,14), 3,744 (2,44), 3,769 (1,63), 3,854 (2,28), 4,694 (1,14), 4,709 (1,52), 4,719 (1,19), 4,751 (1,46), 4,766 (1,90), 4,775 (1,46), 4,901 (16,00), 5,259 (1,25), 5,390 (1,63), 5,515 (0,87), 7,893 (4,99), 8,448 (5,91), 8,639 (4,72), 8,644 (4,99).

Ví dụ 510

(5S)-2-[(5-Bromopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Bromopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 283 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (23 µl), và (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (42,7 mg, 340 µmol) và (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (200 µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, HBTU (140 mg, 368 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 56,0 mg (47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

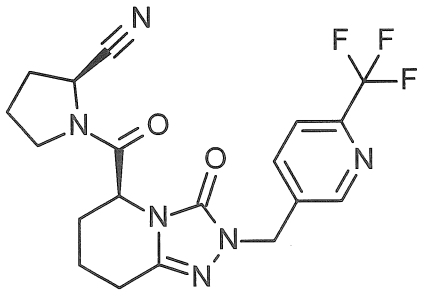
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,13 phút; MS (ESIpos): m /z = 424 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,76), -0,008 (6,64), 0,008 (6,30), 0,146 (0,76), 1,729 (3,63), 1,742 (4,16), 1,882 (0,86), 1,921 (1,05), 1,993 (1,10), 2,034 (1,81), 2,072 (2,05), 2,101 (2,77), 2,138 (2,15), 2,219 (1,19), 2,269 (1,48), 2,327 (1,72), 2,366 (0,91), 2,571 (3,10), 2,586 (2,39), 2,610 (3,58), 2,651 (1,29), 2,669 (2,05), 2,710 (1,10), 3,274 (1,19), 3,349 (1,53), 3,362 (1,29), 3,371 (1,29), 3,398 (1,24), 3,407 (1,29), 3,468

(0,96), 3,495 (1,19), 3,504 (1,15), 3,610 (0,81), 3,635 (3,68), 3,656 (3,06), 3,681 (2,01), 3,701 (1,58), 3,730 (2,24), 3,750 (2,58), 3,778 (2,10), 3,794 (1,67), 3,826 (0,57), 3,860 (3,49), 4,693 (1,72), 4,702 (2,05), 4,708 (2,20), 4,717 (1,72), 4,750 (2,10), 4,759 (2,48), 4,765 (2,77), 4,774 (2,01), 4,841 (1,39), 4,882 (16,00), 4,889 (11,27), 4,930 (1,05), 5,258 (1,62), 5,390 (2,24), 5,515 (1,29), 7,144 (7,02), 7,165 (7,55), 8,032 (5,68), 8,038 (5,83), 8,053 (5,59), 8,059 (5,64), 8,648 (6,83), 8,654 (6,93).

Ví dụ 511

(2S)-1-{[(5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl]carbonyl}pyrolidine-2-carbonitril



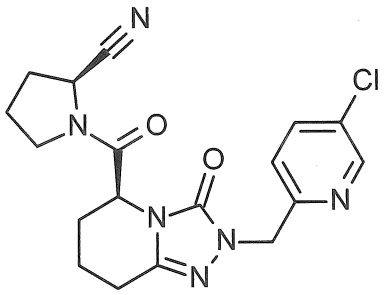
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (97,0 mg, 283 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (140 mg, 368 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 850 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (2S)-pyrolidine-2-carbonitril hydroclorua (45,1 mg, 340 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 36,0 mg (30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,97 phút; MS (ESIpos): m /z = 421 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,50), 0,146 (1,50), 1,244 (1,05), 1,260 (1,05), 1,641 (1,50), 1,780 (1,64), 2,045 (4,49), 2,061 (6,88), 2,077 (5,98), 2,094 (2,99), 2,117 (2,54), 2,136 (2,39), 2,150 (2,99), 2,161 (2,54), 2,189 (1,35), 2,209 (2,99), 2,228 (2,84), 2,240 (1,79), 2,259 (1,50), 2,327 (3,89), 2,366 (2,84), 2,570 (3,29), 2,586 (2,39), 2,597 (2,39), 2,610 (2,09), 2,646 (3,14), 2,669 (4,34), 2,710 (3,14), 3,676 (4,64), 3,692 (9,27), 3,709 (4,64), 4,798 (2,99), 4,809 (3,44), 4,818 (4,49), 4,830 (4,93), 4,847 (2,54), 4,971 (1,05), 5,011 (9,12), 5,021 (8,52), 5,061 (1,05), 7,915 (16,00), 8,642 (6,13).

Ví dụ 512

(2S)-1-({(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl}carbonyl)pyrolidine-2-carbonitril



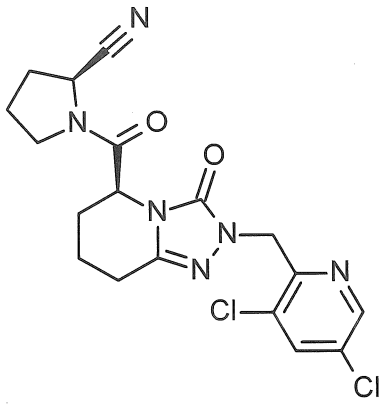
Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 324 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (160 mg, 421 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 970 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (2S)-pyrolidine-2-carbonitril (37,4 mg, 389 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 31,0 mg (25% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 387 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,55), -0,008 (4,70), 0,008 (4,51), 0,146 (0,56), 1,675 (0,88), 1,791 (1,13), 2,028 (1,26), 2,047 (3,33), 2,063 (4,78), 2,079 (4,08), 2,095 (1,90), 2,106 (1,56), 2,120 (1,82), 2,130 (1,52), 2,137 (1,65), 2,151 (2,09), 2,163 (1,80), 2,177 (0,77), 2,185 (0,98), 2,205 (2,07), 2,225 (2,01), 2,237 (1,20), 2,244 (0,73), 2,256 (0,96), 2,327 (0,85), 2,569 (1,65), 2,584 (1,45), 2,595 (1,58), 2,609 (1,26), 2,628 (1,15), 2,640 (2,16), 2,653 (1,26), 2,670 (1,33), 2,682 (1,02), 3,679 (3,23), 3,695 (6,66), 3,712 (3,27), 4,791 (2,37), 4,802 (2,50), 4,811 (2,76), 4,821 (3,53), 4,828 (2,41), 4,834 (2,61), 4,843 (1,88), 4,915 (16,00), 7,195 (4,32), 7,216 (4,66), 7,921 (3,06), 7,927 (3,05), 7,942 (2,91), 7,949 (2,99), 8,573 (3,80), 8,579 (3,82).

Ví dụ 513

(2S)-1-({(5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl}carbonyl)pyrolidine-2-carbonitrile



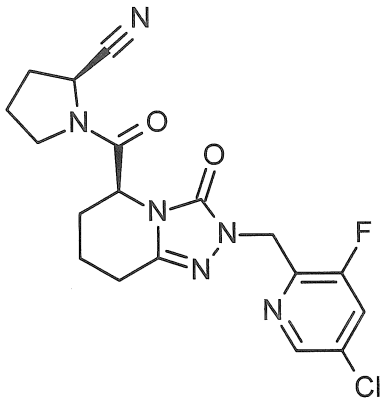
Axit (5S)-2-[(3,5-Diclopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (70,0 mg, 204 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,7 ml), và HBTU (155 mg, 408 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 820 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (2S)-pyrolidine-2-carbonitril hydroclorua (40,6 mg, 306 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 7,50 mg (độ tinh khiết 94%, 8% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 421 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,95), -0,008 (16,00), 0,008 (15,18), 0,146 (1,88), 1,665 (0,69), 1,759 (0,88), 2,045 (2,07), 2,060 (2,89), 2,077 (2,95), 2,093 (1,63), 2,136 (1,19), 2,149 (1,57), 2,161 (1,19), 2,181 (0,75), 2,201 (1,57), 2,221 (1,44), 2,233 (0,94), 2,252 (0,88), 2,327 (2,38), 2,366 (2,51), 2,577 (1,38), 2,606 (1,88), 2,617 (1,13), 2,669 (2,51), 2,710 (2,45), 3,672 (2,51), 3,689 (5,02), 3,706 (2,32), 4,780 (1,63), 4,791 (1,95), 4,801 (3,39), 4,811 (3,26), 4,826 (1,44), 4,964 (1,19), 5,004 (6,40), 5,018 (6,53), 5,058 (1,25), 8,251 (2,51), 8,256 (2,70), 8,566 (2,89), 8,572 (2,82).

Ví dụ 514

(2S)-1-({(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl}carbonyl)pyrolidine-2-carbonitrile



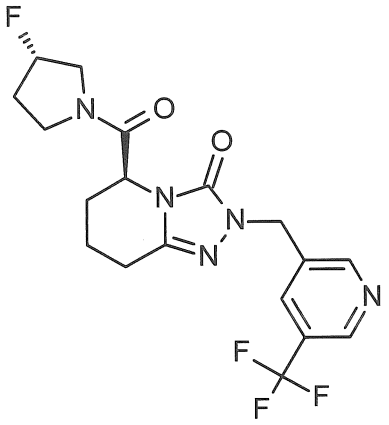
Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, 306 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,6 ml), và HBTU (139 mg, 367 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 920 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (2S)-pyrolidine-2-carbonitril (38,3 mg, 398 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 35,0 mg (28% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,01), 0,008 (2,62), 1,247 (1,39), 1,264 (2,35), 1,281 (1,26), 1,655 (2,13), 1,746 (2,54), 1,757 (2,62), 1,772 (1,94), 1,982 (1,68), 2,001 (2,40), 2,017 (3,51), 2,025 (4,06), 2,046 (5,71), 2,059 (9,52), 2,078 (9,69), 2,094 (5,49), 2,104 (3,31), 2,115 (3,01), 2,129 (2,61), 2,137 (3,62), 2,149 (4,47), 2,160 (3,59), 2,176 (1,91), 2,182 (2,56), 2,202 (4,62), 2,214 (1,69), 2,221 (4,22), 2,234 (2,64), 2,241 (1,72), 2,253 (2,06), 2,274 (0,86), 2,287 (0,55), 2,328 (1,08), 2,567 (3,13), 2,584 (3,05), 2,597 (5,37), 2,610 (2,96), 2,627 (1,37), 2,639 (2,19), 2,651 (0,94), 2,665 (0,85), 2,670 (1,04), 3,502 (0,56), 3,521 (0,44), 3,670 (7,94), 3,687 (16,00), 3,703 (7,75), 4,739 (0,60), 4,783 (6,98), 4,786 (5,83), 4,793 (8,96), 4,802 (12,61), 4,812 (9,58), 4,910 (3,03), 4,915 (3,01), 4,949 (10,52), 4,953 (10,25), 4,975 (10,53), 4,979 (10,66), 5,014 (3,03), 5,019 (2,99), 5,040 (0,48), 6,973 (0,87), 7,101 (0,90), 7,229 (0,82), 8,090 (7,00), 8,095 (7,61), 8,114 (7,09), 8,118 (7,72), 8,480 (9,30), 8,483 (9,78).

Ví dụ 515

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



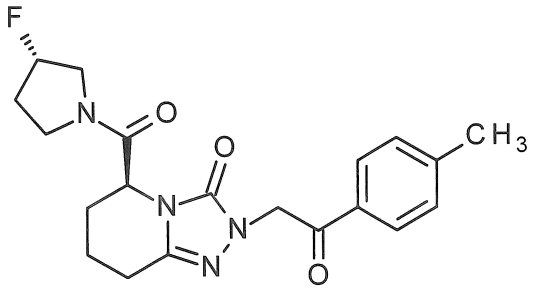
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (46,5 mg, 136 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (11 µl), và (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (20,5 mg, 163 µmol) và (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (95 µl, 680 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, HBTU (67,0 mg, 177 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 11). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 29,5 mg (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,695 (1,26), 1,734 (2,23), 1,888 (0,52), 1,924 (0,76), 1,999 (0,84), 2,034 (1,38), 2,047 (1,33), 2,068 (1,37), 2,088 (1,85), 2,104 (2,27), 2,138 (1,59), 2,221 (0,85), 2,242 (0,78), 2,256 (0,80), 2,270 (1,14), 2,327 (0,56), 2,569 (1,57), 2,577 (1,70), 2,591 (1,48), 2,617 (2,57), 2,660 (1,13), 2,670 (0,97), 3,361 (1,30), 3,371 (1,17), 3,398 (1,01), 3,406 (0,99), 3,460 (0,64), 3,468 (0,71), 3,495 (0,89), 3,504 (0,86), 3,613 (0,59), 3,630 (2,11), 3,637 (2,26), 3,654 (2,41), 3,666 (1,56), 3,681 (1,50), 3,698 (1,11), 3,725 (1,28), 3,746 (1,94), 3,770 (1,64), 3,784 (1,49), 3,855 (2,48), 4,703 (1,17), 4,712 (1,42), 4,719 (1,49), 4,728 (1,18), 4,762 (1,50), 4,770 (1,68), 4,777 (1,93), 4,786 (1,45), 5,017 (16,00), 5,260 (1,25), 5,384 (1,52), 5,391 (1,57), 5,512 (0,89), 8,059 (5,28), 8,742 (5,83), 8,917 (5,45).

Ví dụ 516

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[2-(4-metylphenyl)-2-oxoetyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



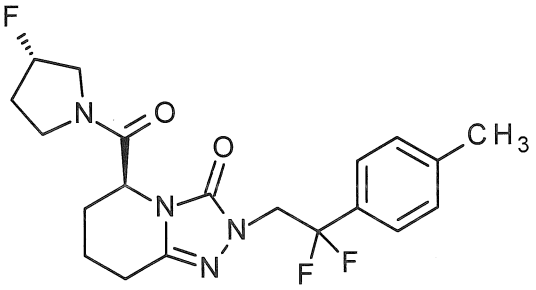
Axit (5S)-2-[2-(4-Metylphenyl)-2-oxoetyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (121 mg, 383 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (7,0 ml), và HBTU (189 mg, 498 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,1 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (1:1) (57,7 mg, 459 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 77,3 mg (52% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,27 phút; MS (ESIpos): m /z = 387 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,36), -0,008 (16,00), 0,008 (8,62), 0,146 (1,10), 1,760 (1,10), 2,110 (0,79), 2,327 (2,33), 2,366 (3,25), 2,397 (11,03), 2,523 (12,00), 2,577 (0,97), 2,597 (1,23), 2,622 (1,14), 2,669 (1,89), 2,709 (1,76), 3,658 (0,75), 3,757 (0,57), 3,870 (0,75), 4,704 (0,48), 4,758 (0,57), 5,186 (4,75), 5,254 (0,40), 5,384 (0,48), 7,358 (2,46), 7,378 (2,55), 7,908 (2,59), 7,927 (2,37).

Ví dụ 517

(5S)-2-[2,2-Diflo-2-(4-metylphenyl)etyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[2-(4-metylphenyl)-2-oxoetyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (51,5 mg, 133 µmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (2,0 ml), và dietylamino lưu huỳnh triflorit (1,0 ml, độ tinh khiết 90%, 6,8 mmol) và 1 giọt etanol được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm từng giọt vào dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Diclometan được thêm vào và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 16,8 mg (31% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

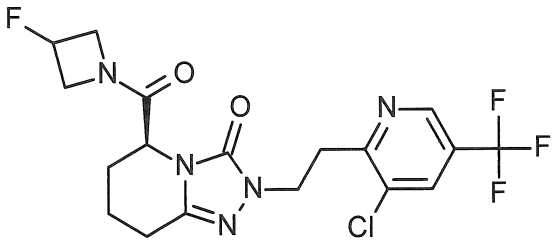
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,49 phút; MS (ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,007 (6,14), 1,148 (1,48), 1,729 (2,36), 2,084 (1,37), 2,347 (16,00), 2,365 (1,48), 2,568 (2,08), 2,608 (1,70), 2,669 (1,37), 2,710 (0,99), 3,615 (1,92), 3,640 (1,48), 3,726 (1,32), 3,750 (1,04), 3,839 (1,70), 4,275 (1,26), 4,315 (1,64), 4,658 (0,99), 4,716 (1,26), 5,383 (1,15), 7,288 (3,84), 7,308 (5,81), 7,393 (4,88), 7,413 (3,18).

Các ví dụ từ 518-546 sau đây được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 517:

Ví dụ 518

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on

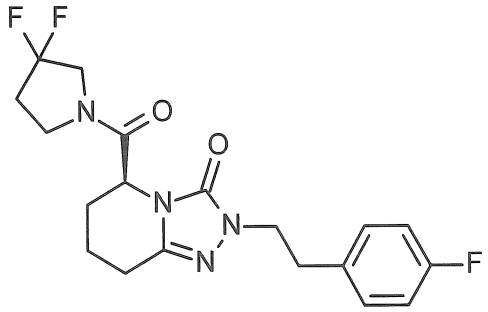


Axit (5S)-2-{2-[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (75,0 mg, độ tinh khiết 72%, 138 µmol), N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 620 µmol), HBTU (99,6 mg, 263 µmol), 3-floazetidine hydroclorua (1:1) (26,2 mg, 235 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 44,1 mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,43 phút; MS (ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (3,72), 0,146 (3,72), 1,707 (9,96), 1,931 (3,82), 1,992 (4,03), 2,072 (3,02), 2,327 (5,53), 2,366 (4,03), 2,584 (7,95), 2,625 (2,72), 2,669 (5,53), 2,709 (3,52), 3,283 (11,07), 3,910 (2,92), 4,024 (5,94), 4,041 (13,08), 4,059 (9,96), 4,235 (3,62), 4,324 (2,72), 4,441 (6,14), 4,454 (9,86), 4,468 (6,44), 4,658 (1,81), 5,385 (1,81), 5,517 (1,81), 8,413 (16,00), 8,876 (14,79).

Ví dụ 519

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[2-(4-flophenyl)etyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



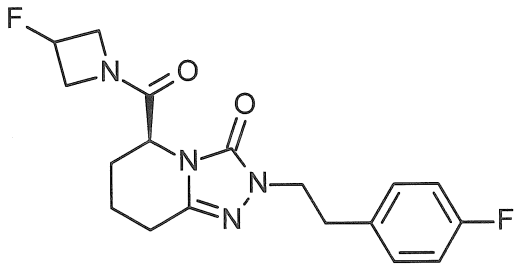
Axit (5S)-2-[2-(4-Flophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (73,1 mg, 240 µmol), N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 311 µmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (1:1) (41,3 mg, 287 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Sau khi tinh chế, 53,2 mg (56% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,48 phút; MS (ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,61), 1,683 (1,93), 1,709 (3,74), 1,891 (1,36), 1,971 (3,06), 2,011 (1,82), 2,026 (1,70), 2,037 (1,82), 2,328 (1,93), 2,353 (0,68), 2,367 (2,16), 2,400 (1,59), 2,523 (7,72), 2,567 (4,43), 2,576 (4,99), 2,591 (3,40), 2,604 (2,50), 2,616 (4,31), 2,660 (2,16), 2,670 (2,84), 2,710 (1,70), 2,895 (5,90), 2,914 (12,26), 2,932 (6,47), 3,518 (3,29), 3,538 (5,22), 3,557 (2,50), 3,623 (0,68), 3,658 (1,93), 3,691 (2,16), 3,721 (1,48), 3,751 (4,20), 3,767 (5,56), 3,785 (13,39), 3,803 (10,55), 3,822 (3,86), 3,838 (2,04), 3,857 (1,13), 3,882 (2,27), 3,909 (1,70), 3,928 (0,79), 3,949 (0,68), 3,979 (1,48), 4,008 (1,02), 4,020 (1,36), 4,050 (0,79), 4,115 (0,79), 4,147 (1,36), 4,174 (1,36), 4,204 (0,57), 4,668 (1,82), 4,683 (2,61), 4,693 (1,82), 4,744 (1,93), 4,759 (2,61), 4,769 (1,82), 7,062 (7,15), 7,085 (16,00), 7,107 (10,33), 7,203 (8,74), 7,217 (9,87), 7,225 (8,17), 7,239 (6,70).

Ví dụ 520

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[2-(4-flophenyl)etyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



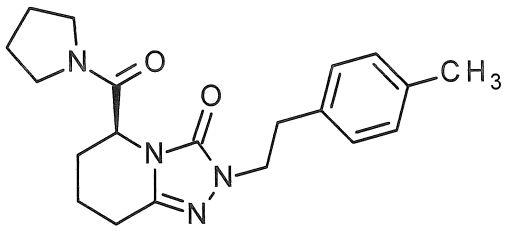
Axit (5S)-2-[2-(4-Flophenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (73,1 mg, 240 µmol), N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 311 µmol), 3-floazetidine hydroclorua (1:1) (32,1 mg, 287 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Sau khi tinh chế, 37,7 mg (43% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,49 phút; MS (ESIpos): m /z = 363 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,06), -0,008 (15,54), 0,008 (16,00), 0,146 (2,06), 1,715 (3,20), 1,943 (1,26), 1,972 (1,14), 1,991 (1,37), 2,006 (1,26), 2,328 (2,40), 2,366 (1,94), 2,523 (7,43), 2,567 (2,74), 2,588 (1,83), 2,606 (2,97), 2,619 (1,71), 2,648 (1,03), 2,670 (2,74), 2,710 (1,94), 2,898 (2,74), 2,917 (5,60), 2,935 (3,09), 3,782 (2,17), 3,799 (4,00), 3,969 (0,80), 4,220 (1,14), 4,238 (1,14), 4,277 (0,80), 4,411 (0,57), 4,448 (2,40), 4,462 (3,43), 4,475 (2,17), 4,663 (0,46), 5,332 (0,57), 5,520 (0,57), 7,064 (2,29), 7,085 (5,03), 7,106 (3,09), 7,223 (4,00).

Ví dụ 521

(5S)-2-[2-(4-Metylphenyl)etyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[2-(4-Metylphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (200 mg, 664 µmol), N,N-diisopropyletylamin (460 µl, 2,7 mmol),

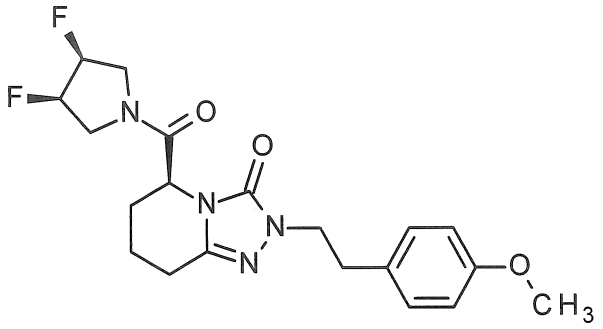
HBTU (327 mg, 863 µmol), pyrolidin (66 µl, 800 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 163 mg (69% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,86), 0,008 (1,55), 1,703 (0,76), 1,714 (1,01), 1,733 (0,71), 1,746 (0,55), 1,764 (1,00), 1,781 (1,71), 1,798 (1,34), 1,815 (0,41), 1,883 (0,41), 1,900 (1,27), 1,916 (1,67), 1,933 (1,07), 1,951 (0,54), 1,962 (0,61), 1,973 (0,54), 1,982 (0,43), 1,997 (0,44), 2,018 (0,40), 2,257 (9,36), 2,560 (0,68), 2,580 (0,44), 2,602 (0,42), 2,613 (0,87), 2,626 (0,44), 2,848 (1,00), 2,868 (1,97), 2,887 (1,03), 3,233 (0,51), 3,246 (0,52), 3,263 (0,91), 3,280 (0,45), 3,328 (1,08), 3,346 (0,51), 3,357 (0,53), 3,440 (0,58), 3,447 (0,42), 3,465 (0,74), 3,589 (0,70), 3,606 (0,41), 3,613 (0,54), 3,729 (0,62), 3,748 (0,95), 3,758 (0,65), 3,766 (0,59), 3,777 (0,97), 3,797 (0,54), 4,659 (0,65), 4,669 (0,75), 4,675 (0,88), 4,684 (0,64), 7,085 (16,00).

Ví dụ 522

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-[2-(4-metoxyphenyl)etyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[2-(4-Metoxyphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (92,0 mg, 290 µmol), N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 870 µmol), HBTU (143 mg, 377 µmol), (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (49,9 mg, 348 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Sau khi tinh chế, 71,1 mg (60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

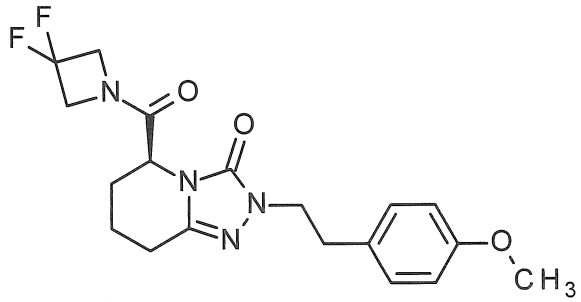
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 407 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,680 (0,47), 1,704 (0,90), 1,715 (1,09), 1,727 (1,01), 1,939 (0,47), 1,976 (0,55), 1,986 (0,65), 1,998 (0,48), 2,012 (0,44), 2,021 (0,42), 2,028 (0,46), 2,036 (0,44), 2,045 (0,41), 2,073 (1,37), 2,563 (0,77), 2,575 (0,79), 2,586 (0,63), 2,620 (1,09), 2,631 (0,63), 2,663 (0,51), 2,830 (1,48), 2,848 (2,93), 2,867 (1,56), 3,477 (0,48), 3,499 (0,42), 3,509 (0,44), 3,532 (0,49), 3,673 (0,68), 3,689 (0,68), 3,715

(16,00), 3,742 (2,34), 3,750 (1,16), 3,761 (1,70), 3,769 (1,37), 3,782 (0,78), 3,804 (0,47), 4,152 (0,43), 4,710 (0,96), 4,723 (1,33), 4,734 (0,92), 6,828 (2,79), 6,846 (2,98), 6,850 (2,86), 7,095 (2,14), 7,104 (2,47), 7,116 (1,95), 7,125 (2,09).

Ví dụ 523

(5S)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[2-(4-metoxyphenyl)etyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



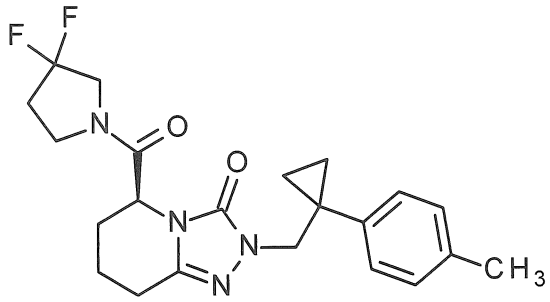
Axit (5S)-2-[2-(4-Metoxyphenyl)etyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (92,0 mg, 290 µmol), N,N-diisopropyletylamin (150 µl, 870 µmol), HBTU (143 mg, 377 µmol), 3,3-difloazetidine hydroclorua (45,1 mg, 348 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Sau khi tinh chế, 64,5 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,90), 0,008 (0,75), 1,711 (0,65), 1,726 (1,00), 1,738 (0,92), 1,749 (0,63), 1,960 (0,54), 1,971 (0,50), 2,016 (0,41), 2,028 (0,40), 2,037 (0,48), 2,569 (0,65), 2,589 (0,83), 2,605 (0,98), 2,618 (1,19), 2,632 (0,57), 2,835 (1,24), 2,854 (2,48), 2,872 (1,35), 3,713 (16,00), 3,743 (0,87), 3,750 (0,92), 3,760 (1,69), 3,770 (1,68), 3,779 (0,83), 3,789 (0,76), 4,342 (0,64), 4,357 (0,64), 4,501 (0,86), 4,515 (1,44), 4,528 (0,85), 4,700 (0,45), 4,807 (0,43), 6,825 (3,10), 6,847 (3,66), 6,854 (0,44), 7,102 (3,30), 7,123 (2,85).

Ví dụ 524

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-(4-metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



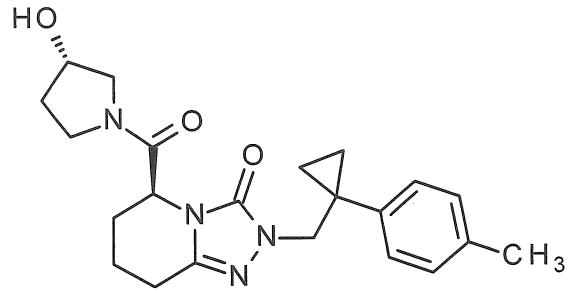
Axit (5S)-2-{[1-(4-Metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 137 µmol), N,N-diisopropyletylamin (72 µl, 410 µmol), HBTU (67,8 mg, 179 µmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (23,7 mg, 165 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 27,3 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,72 phút; MS (ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,67), 0,008 (2,32), 0,677 (0,52), 0,687 (0,71), 0,702 (1,17), 0,713 (1,14), 0,720 (0,89), 0,786 (1,23), 0,796 (1,02), 0,811 (0,74), 0,821 (0,61), 0,921 (0,53), 0,931 (0,55), 0,945 (1,24), 0,955 (1,62), 0,966 (2,20), 0,974 (1,56), 0,988 (1,08), 0,998 (0,49), 1,662 (0,70), 1,688 (1,08), 1,958 (0,93), 1,972 (0,93), 1,985 (0,91), 2,012 (0,58), 2,022 (0,44), 2,073 (1,06), 2,235 (16,00), 2,327 (0,53), 2,366 (0,85), 2,393 (0,59), 2,416 (0,56), 2,435 (0,42), 2,467 (0,58), 2,523 (2,70), 2,566 (1,36), 2,580 (1,61), 2,622 (0,61), 2,669 (0,58), 2,710 (0,45), 3,509 (0,99), 3,528 (1,58), 3,549 (0,71), 3,644 (1,67), 3,649 (1,91), 3,680 (2,35), 3,685 (2,14), 3,712 (0,55), 3,744 (1,27), 3,772 (1,06), 3,869 (0,74), 3,895 (0,58), 3,915 (1,88), 3,922 (1,67), 3,951 (1,38), 3,958 (1,74), 4,000 (0,47), 4,133 (0,47), 4,159 (0,42), 4,657 (0,64), 4,671 (0,88), 4,681 (0,62), 4,731 (0,67), 4,747 (0,85), 4,756 (0,62), 7,025 (3,25), 7,045 (5,44), 7,105 (6,96), 7,125 (4,16).

Ví dụ 525

(5S)-5-{[(3S)-3-Hydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[1-(4-metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



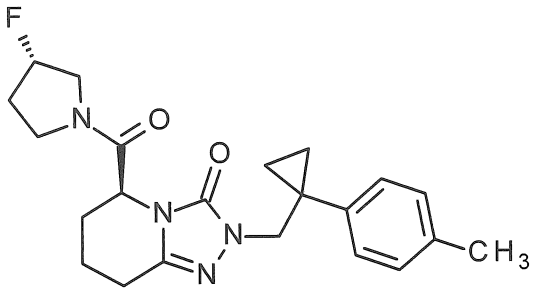
Axit (5S)-2-{[1-(4-Metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 137 µmol), N,N-diisopropyletylamin (72 µl, 410 µmol), HBTU (67,8 mg, 179 µmol), (3S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua (1:1) (20,4 mg, 165 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 24,4 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,87), 0,008 (2,23), 0,683 (0,77), 0,706 (1,23), 0,786 (1,29), 0,809 (0,80), 0,820 (0,58), 0,921 (0,45), 0,933 (0,56), 0,944 (1,00), 0,956 (1,70), 0,966 (2,06), 0,992 (0,79), 1,387 (0,55), 1,692 (1,47), 1,703 (1,54), 1,752 (0,58), 1,762 (0,51), 1,831 (0,77), 1,842 (0,86), 1,853 (0,73), 1,863 (0,91), 1,874 (0,74), 1,930 (0,79), 1,964 (1,45), 1,975 (1,42), 1,987 (1,40), 1,997 (0,95), 2,013 (0,66), 2,072 (1,15), 2,236 (16,00), 2,327 (0,57), 2,366 (0,53), 2,447 (0,64), 2,464 (0,80), 2,523 (1,85), 2,565 (0,86), 2,577 (1,36), 2,619 (0,60), 2,669 (0,51), 2,709 (0,44), 3,243 (0,42), 3,276 (2,35), 3,287 (2,17), 3,297 (1,50), 3,404 (1,13), 3,413 (0,96), 3,427 (0,92), 3,434 (1,00), 3,456 (0,55), 3,464 (0,45), 3,528 (0,58), 3,549 (0,45), 3,606 (0,87), 3,617 (1,32), 3,634 (3,12), 3,644 (1,09), 3,671 (2,81), 3,918 (1,76), 3,928 (1,40), 3,954 (1,38), 3,964 (1,11), 4,251 (0,78), 4,349 (0,85), 4,591 (0,77), 4,599 (0,88), 4,606 (0,95), 4,614 (0,77), 4,633 (0,63), 4,647 (0,81), 4,656 (0,57), 7,026 (3,04), 7,046 (4,91), 7,106 (4,38), 7,112 (4,57), 7,126 (2,87), 7,132 (2,62).

Ví dụ 526

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[1-(4-metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



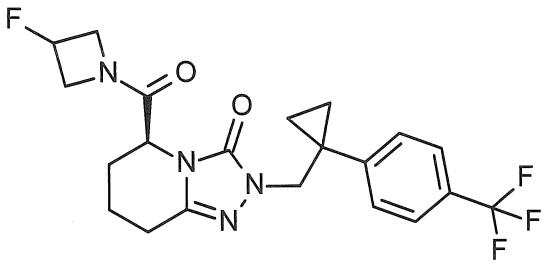
Axit (5S)-2-{[1-(4-Metylphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 137 µmol), N,N-diisopropyletylamin (72 µl, 410 µmol), HBTU (67,8 mg, 179 µmol), (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (20,7 mg, 165 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 21,6 mg (39% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,60), -0,008 (5,27), 0,008 (4,23), 0,146 (0,55), 0,674 (0,50), 0,684 (0,73), 0,700 (1,15), 0,707 (1,10), 0,789 (1,04), 0,947 (0,89), 0,966 (1,93), 0,989 (0,86), 1,387 (3,45), 1,708 (1,54), 1,870 (0,42), 1,984 (0,86), 1,994 (0,94), 2,031 (0,73), 2,049 (0,65), 2,077 (0,65), 2,126 (0,50), 2,235 (16,00), 2,327 (0,97), 2,366 (1,07), 2,523 (4,28), 2,580 (1,28), 2,625 (0,65), 2,669 (1,20), 2,709 (1,10), 3,379 (0,47), 3,476 (0,44), 3,603 (0,99), 3,633 (2,01), 3,641 (1,80), 3,670 (2,17), 3,678 (1,54), 3,709 (0,99), 3,733 (0,70), 3,755 (0,57), 3,821 (1,15), 3,911 (1,33), 3,929 (1,54), 3,947 (1,04), 3,965 (1,23), 4,592 (0,57), 4,601 (0,68), 4,608 (0,65), 4,617 (0,57), 4,650 (0,76), 4,665 (0,94), 4,674 (0,70), 4,910 (0,55), 5,247 (0,57), 5,377 (0,63), 5,499 (0,44), 7,026 (2,90), 7,046 (4,72), 7,102 (3,47), 7,108 (4,33), 7,123 (2,35), 7,128 (2,45).

Ví dụ 527

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-({1-[4-(triflometyl)phenyl]xyclopropyl}metyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-({1-[4-(triflometyl)phenyl]xyclopropyl}metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (57,4 mg, 151 µmol), N,N-diisopropyletylamin (79 µl, 450 µmol), HBTU (74,2 mg, 196 µmol), 3-floazetidine

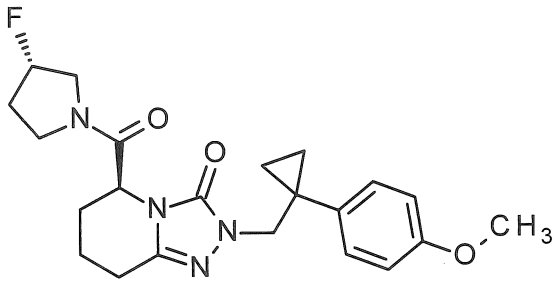
hydroclorua (20,1 mg, 181 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 37,9 mg (57% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,92 phút; MS (ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,76), -0,008 (16,00), 0,008 (14,16), 0,146 (1,84), 0,852 (2,09), 0,877 (6,79), 0,925 (5,03), 0,949 (2,09), 1,078 (1,17), 1,111 (14,24), 1,691 (4,86), 1,932 (2,60), 1,967 (2,09), 2,072 (2,85), 2,327 (2,43), 2,366 (2,76), 2,523 (11,64), 2,569 (4,69), 2,611 (1,76), 2,669 (2,76), 2,710 (2,85), 3,799 (4,94), 3,835 (8,54), 3,877 (1,34), 3,908 (4,77), 3,923 (3,77), 3,946 (2,76), 3,961 (2,93), 4,189 (1,93), 4,219 (1,93), 4,254 (1,34), 4,274 (1,17), 4,321 (1,01), 4,357 (0,75), 4,385 (0,92), 4,449 (5,11), 4,613 (0,84), 5,316 (0,84), 5,370 (0,92), 5,462 (0,84), 5,505 (0,84), 7,434 (8,80), 7,454 (11,81), 7,572 (10,05), 7,592 (7,71).

Ví dụ 528

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[1-(4-Metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (93,2 mg, 50% purity, 136 µmol), N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 810 µmol), HBTU (134 mg, 353 µmol), (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (1:1) (20,4 mg, 163 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 42,9 mg (76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

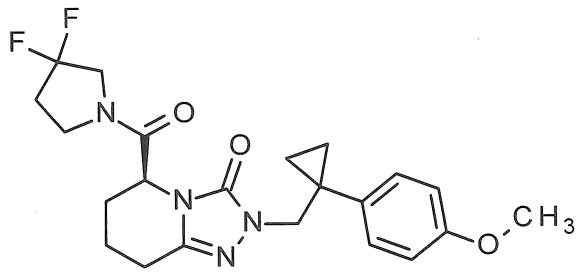
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,79 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,55), 0,008 (1,21), 0,659 (0,47), 0,676 (0,69), 0,686 (0,80), 0,756 (0,77), 0,780 (0,43), 0,922 (0,63), 0,940 (1,59), 1,712 (1,04), 1,987 (0,54), 1,997 (0,67), 2,009 (0,56), 2,021 (0,47), 2,035 (0,49), 2,050 (0,46), 2,073 (7,98), 2,523 (1,28), 2,591 (0,77), 3,282 (0,42), 3,613 (1,24), 3,621 (1,22), 3,636 (0,59), 3,649 (1,32), 3,657 (1,14), 3,702 (16,00), 3,736 (0,53), 3,821 (0,80), 3,862 (0,89), 3,881 (1,07), 3,898 (0,68), 3,918 (0,80), 4,598 (0,45), 4,605 (0,46), 4,647 (0,48), 4,662 (0,62),

4,670 (0,45), 6,777 (2,71), 6,798 (2,98), 7,123 (1,91), 7,130 (2,47), 7,145 (1,88), 7,152 (2,06).

Ví dụ 529

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



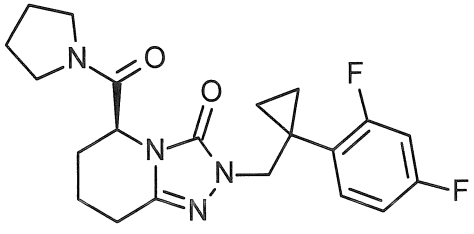
Axit (5S)-2-{[1-(4-Metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (93,2 mg, 50% purity, 136 µmol), N,N-diisopropyletylamin (140 µl, 810 µmol), HBTU (134 mg, 353 µmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (1:1) (23,4 mg, 163 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 41,1 mg (70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,86 phút; MS (ESIpos): m /z = 433 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,44), -0,008 (4,06), 0,008 (3,72), 0,147 (0,48), 0,664 (0,44), 0,685 (0,72), 0,754 (0,78), 0,777 (0,48), 0,919 (0,72), 0,939 (1,64), 0,958 (0,65), 1,693 (0,68), 1,975 (0,61), 2,327 (0,78), 2,366 (1,19), 2,392 (0,41), 2,523 (3,21), 2,584 (1,13), 2,628 (0,44), 2,670 (0,92), 2,710 (0,92), 3,508 (0,65), 3,527 (1,06), 3,547 (0,58), 3,627 (0,89), 3,663 (1,16), 3,682 (0,55), 3,701 (16,00), 3,743 (0,72), 3,771 (0,78), 3,870 (1,36), 3,910 (0,96), 4,668 (0,55), 4,743 (0,55), 4,752 (0,41), 6,776 (3,14), 6,798 (3,58), 7,127 (3,79), 7,149 (3,38).

Ví dụ 530

(5S)-2-{[1-(2,4-Diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



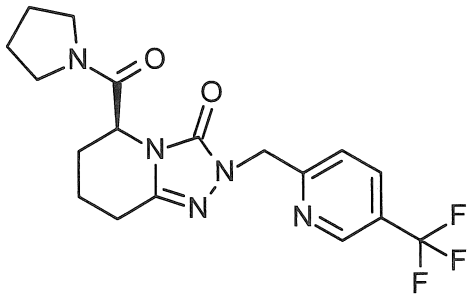
Axit (5S)-2-{[1-(2,4-Diflophenyl)xyclopropyl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (78,0 mg, 223 µmol), N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 670 µmol), HBTU (110 mg, 290 µmol), pyrolidin (22 µl, 270 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 9,80 mg (11% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m /z = 403 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,71), 0,146 (0,71), 0,705 (1,90), 0,730 (7,14), 0,761 (8,00), 0,786 (2,29), 0,968 (1,24), 1,001 (16,00), 1,036 (0,90), 1,237 (0,71), 1,676 (5,05), 1,684 (5,29), 1,695 (4,43), 1,707 (2,24), 1,732 (1,52), 1,749 (5,90), 1,766 (10,43), 1,783 (8,14), 1,800 (2,48), 1,865 (2,33), 1,881 (6,90), 1,898 (8,90), 1,915 (6,19), 1,939 (6,10), 1,953 (5,67), 1,975 (2,43), 1,990 (1,90), 2,073 (5,00), 2,327 (1,29), 2,367 (1,00), 2,418 (1,19), 2,435 (1,48), 2,459 (3,52), 2,574 (1,67), 2,586 (2,48), 2,670 (1,43), 2,710 (1,10), 3,196 (1,29), 3,213 (2,71), 3,225 (3,05), 3,242 (5,24), 3,259 (2,57), 3,281 (3,24), 3,345 (2,14), 3,388 (1,76), 3,405 (3,52), 3,412 (2,76), 3,430 (4,52), 3,447 (2,05), 3,533 (2,05), 3,550 (4,19), 3,566 (2,48), 3,574 (3,24), 3,600 (7,00), 3,636 (9,14), 3,813 (8,90), 3,849 (6,48), 4,598 (3,76), 4,612 (5,62), 4,622 (3,81), 6,883 (1,90), 6,889 (2,10), 6,904 (4,05), 6,910 (4,43), 6,925 (2,33), 6,932 (2,43), 7,087 (2,14), 7,094 (2,33), 7,116 (3,86), 7,137 (3,90), 7,144 (2,67), 7,156 (5,05), 7,173 (4,71), 7,195 (2,19).

Ví dụ 531

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



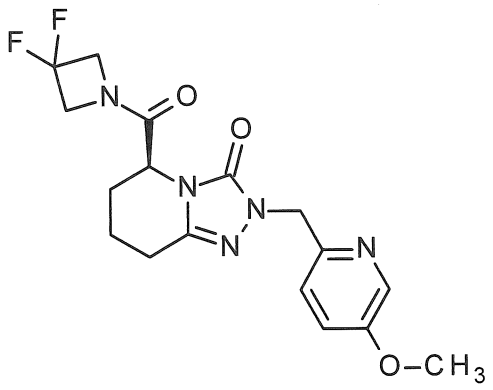
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 175 µmol), trietylamin (73 µl, 530 µmol), HATU (86,6 mg, 228 µmol), pyrolidin (15,0 mg, 210 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 51,6 mg (74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,08), 0,008 (1,90), 1,154 (3,17), 1,172 (6,53), 1,190 (3,27), 1,689 (0,90), 1,702 (1,25), 1,713 (1,69), 1,725 (2,58), 1,738 (3,07), 1,748 (2,44), 1,756 (2,05), 1,774 (4,73), 1,792 (7,66), 1,809 (5,78), 1,826 (1,71), 1,894 (1,71), 1,909 (6,12), 1,927 (5,83), 1,944 (3,53), 1,961 (1,02), 1,977 (0,83), 1,989 (0,80), 2,002 (1,29), 2,013 (2,31), 2,026 (2,61), 2,038 (1,76), 2,053 (1,85), 2,063 (1,34), 2,070 (1,25), 2,078 (1,22), 2,089 (0,73), 2,104 (0,42), 2,328 (0,69), 2,367 (0,47), 2,523 (3,17), 2,565 (2,44), 2,574 (2,24), 2,589 (1,92), 2,600 (1,83), 2,612 (3,36), 2,624 (1,90), 2,642 (0,85), 2,654 (1,29), 2,666 (1,14), 2,710 (0,56), 2,866 (1,29), 3,008 (1,19), 3,026 (3,44), 3,044 (3,36), 3,062 (1,12), 3,235 (1,08), 3,252 (2,19), 3,265 (2,12), 3,282 (3,95), 3,328 (3,27), 3,347 (4,14), 3,359 (1,61), 3,364 (2,17), 3,376 (2,29), 3,394 (1,03), 3,449 (1,15), 3,467 (2,46), 3,475 (1,83), 3,485 (1,49), 3,492 (3,15), 3,509 (1,42), 3,598 (1,47), 3,615 (2,86), 3,623 (1,51), 3,632 (1,69), 3,640 (2,25), 3,656 (1,05), 4,760 (2,66), 4,769 (2,95), 4,775 (3,56), 4,784 (2,64), 5,026 (16,00), 7,194 (0,95), 7,383 (4,80), 7,404 (5,03), 8,207 (3,02), 8,212 (3,10), 8,228 (2,95), 8,233 (2,97), 8,929 (4,64).

Ví dụ 532

(5S)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



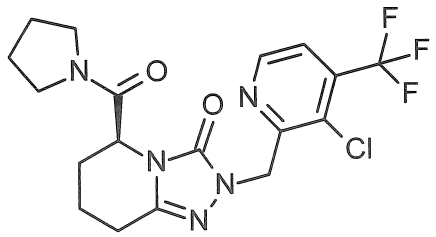
Axit (5S)-2-[(5-Metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (45,0 mg, 148 µmol), N,N-diisopropyletylamin (77 µl, 440 µmol), HBTU (72,9 mg, 192 µmol), 3,3-difloazetidine hydroclorua (23,0 mg, 177 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Sau khi tinh chế, 20,0 mg (36% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,710 (1,02), 1,725 (1,59), 1,739 (1,12), 1,755 (0,41), 1,977 (0,42), 1,989 (0,76), 2,001 (0,67), 2,043 (0,64), 2,061 (0,68), 2,078 (0,51), 2,524 (0,77), 2,608 (0,64), 3,809 (16,00), 4,331 (0,41), 4,361 (0,69), 4,384 (0,69), 4,414 (0,42), 4,582 (0,92), 4,597 (1,47), 4,610 (0,91), 4,730 (0,43), 4,760 (0,50), 4,838 (6,91), 4,876 (0,46), 7,128 (1,79), 7,149 (2,18), 7,352 (1,38), 7,360 (1,40), 7,374 (1,15), 7,381 (1,19), 8,205 (1,83), 8,212 (1,80).

Ví dụ 533

(5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[3-Clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (53,0 mg, 141 µmol), trietylamin (59 µl, 420 µmol), HATU (69,5 mg, 183 µmol), pyrolidin (14 µl, 170 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 40,0 mg (66% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

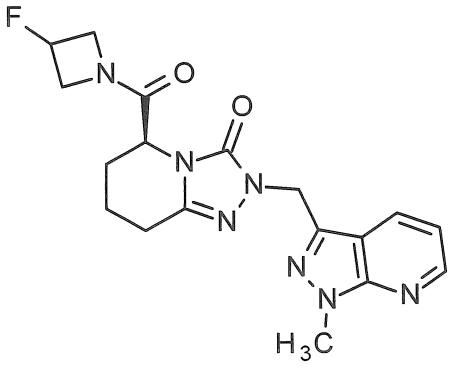
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,42), -0,008 (3,83), 0,008 (3,11), 0,146 (0,41), 1,171 (0,73), 1,189 (0,45), 1,271 (0,69), 1,289 (0,69), 1,353 (3,47), 1,371 (3,53), 1,677 (1,03), 1,691 (2,06), 1,701 (5,00), 1,714 (6,44), 1,732 (4,67), 1,744 (2,31), 1,753 (1,98), 1,771 (6,88), 1,788 (11,86), 1,806 (9,09), 1,822 (2,66), 1,891 (2,78), 1,908 (8,33), 1,924 (10,44), 1,941 (6,73), 1,958 (3,14), 1,972 (2,09), 1,983 (3,64), 1,994 (3,30), 2,010 (1,77), 2,025 (2,72), 2,039 (2,05), 2,047 (2,56), 2,061 (2,41), 2,082 (1,11), 2,097 (0,59), 2,327 (0,67), 2,366 (0,64), 2,519 (5,92), 2,560 (3,36), 2,569 (3,11), 2,581 (6,08), 2,594 (3,08), 2,611 (1,28), 2,623 (2,17), 2,636 (0,92), 2,669 (0,75), 2,674 (0,58), 2,710 (0,66), 3,229 (1,62), 3,246 (3,50), 3,259 (3,55), 3,276 (6,45), 3,293 (4,66), 3,339 (6,78), 3,351 (2,56), 3,356 (3,48), 3,368 (3,94), 3,386 (1,69), 3,442 (1,84), 3,459 (3,97), 3,466 (2,95), 3,476 (2,39), 3,484 (5,08), 3,501 (2,19), 3,596 (2,28), 3,613 (5,03), 3,621 (2,52), 3,630 (2,78), 3,638 (3,70), 3,653 (2,63), 3,740 (7,44), 3,902 (4,11), 3,921 (0,52), 4,024 (0,61), 4,042 (0,59), 4,099 (0,61), 4,200 (0,53), 4,216 (0,50), 4,738 (4,37), 4,747 (5,06), 4,754

(5,78), 4,763 (4,33), 5,093 (4,67), 5,133 (16,00), 5,161 (15,97), 5,201 (4,61), 7,843 (9,97), 7,855 (10,39), 8,738 (8,03), 8,750 (7,84).

Ví dụ 534

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



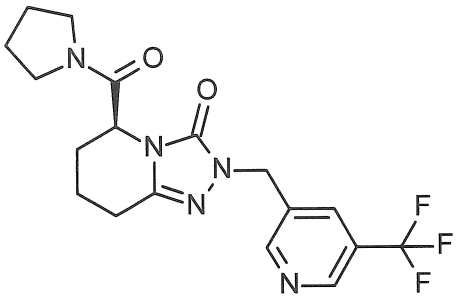
Axit (5S)-2-[(1-Metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (38,0 mg, 116 µmol), N,N-diisopropyletylamin (60 µl, 350 µmol), HBTU (57,1 mg, 150 µmol), 3-floazetidin hydroclorua (1:1) (15,5 mg, 139 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 24,7 mg (độ tinh khiết 100%, 55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,93 phút; MS (ESIpos): m /z = 386 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (4,40), 0,008 (2,66), 1,677 (1,65), 1,935 (0,83), 2,004 (0,72), 2,327 (0,63), 2,366 (0,74), 2,523 (4,40), 2,562 (1,52), 2,578 (0,60), 2,592 (0,76), 2,665 (0,63), 2,669 (0,72), 2,709 (0,83), 3,931 (0,56), 3,963 (0,60), 4,007 (1,07), 4,025 (16,00), 4,231 (0,51), 4,260 (0,69), 4,287 (0,60), 4,316 (0,51), 4,541 (1,41), 4,553 (2,10), 4,566 (1,39), 5,116 (6,39), 7,190 (1,01), 7,196 (1,14), 7,204 (1,34), 7,216 (1,07), 8,156 (1,72), 8,177 (1,59), 8,543 (2,21), 8,547 (2,23), 8,554 (2,21), 8,558 (2,01).

Ví dụ 535

(5S)-5-(Pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



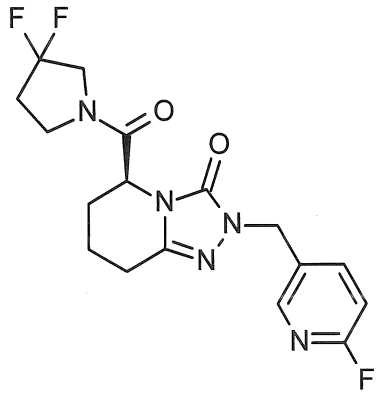
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic axit (35,4 mg, 103 µmol), trietylamin (43 µl, 310 µmol), HATU (59,0 mg, 155 µmol), pyrolidin (13 µl, 160 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 16,7 mg (41% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,71), -0,008 (6,63), 0,008 (5,76), 0,146 (0,68), 1,681 (1,20), 1,722 (2,27), 1,739 (2,24), 1,756 (2,05), 1,773 (3,94), 1,791 (6,63), 1,808 (5,19), 1,824 (1,51), 1,893 (1,49), 1,909 (4,48), 1,926 (5,64), 1,943 (3,35), 1,961 (1,04), 2,013 (2,69), 2,036 (1,46), 2,056 (1,20), 2,327 (1,49), 2,366 (0,85), 2,567 (2,19), 2,581 (1,86), 2,597 (1,65), 2,608 (2,93), 2,620 (1,75), 2,650 (1,23), 2,669 (1,53), 2,710 (0,80), 3,228 (1,18), 3,245 (2,27), 3,257 (2,27), 3,274 (3,54), 3,292 (1,94), 3,340 (5,12), 3,358 (2,17), 3,370 (2,17), 3,388 (1,04), 3,437 (1,01), 3,454 (2,15), 3,461 (1,65), 3,479 (2,81), 3,496 (1,16), 3,593 (1,20), 3,610 (2,57), 3,627 (1,49), 3,635 (2,01), 3,652 (1,01), 4,754 (2,38), 4,763 (2,67), 4,769 (3,12), 4,778 (2,34), 5,012 (16,00), 8,063 (5,22), 8,737 (5,29), 8,912 (4,96).

Ví dụ 536

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-[(6-flopyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



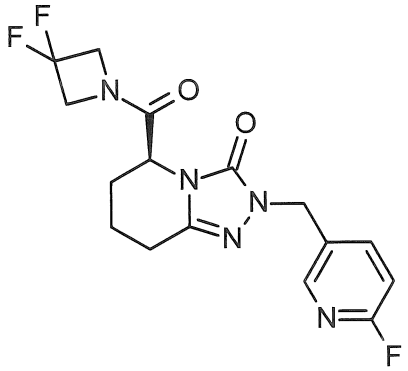
Axit (5S)-2-[(6-Flopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 205 µmol), N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 620 µmol), HBTU (101 mg, 267 µmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (35,4 mg, 246 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 43,3 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,48), -0,008 (5,78), 0,008 (3,49), 0,146 (0,48), 1,700 (1,48), 1,713 (1,68), 1,725 (1,91), 1,915 (0,89), 1,981 (1,88), 1,992 (1,52), 2,005 (1,58), 2,021 (1,68), 2,049 (1,27), 2,058 (1,32), 2,064 (1,38), 2,073 (3,23), 2,085 (0,96), 2,093 (0,96), 2,100 (0,82), 2,327 (0,71), 2,366 (1,04), 2,381 (1,12), 2,411 (1,37), 2,433 (1,33), 2,519 (5,01), 2,524 (4,66), 2,567 (3,46), 2,576 (3,26), 2,591 (3,81), 2,607 (3,64), 2,619 (1,71), 2,635 (0,71), 2,650 (1,07), 2,665 (0,89), 2,669 (0,87), 2,690 (2,78), 2,710 (0,69), 3,539 (1,68), 3,558 (2,41), 3,571 (1,32), 3,578 (1,27), 3,639 (0,44), 3,673 (1,38), 3,706 (1,63), 3,742 (1,35), 3,774 (2,11), 3,791 (1,29), 3,799 (1,17), 3,809 (2,09), 3,817 (1,76), 3,835 (0,81), 3,844 (0,69), 3,895 (0,77), 3,914 (1,61), 3,933 (0,91), 3,940 (1,10), 3,958 (0,53), 3,973 (0,51), 4,002 (1,02), 4,014 (0,56), 4,029 (0,71), 4,043 (0,89), 4,071 (0,54), 4,149 (0,63), 4,181 (0,89), 4,205 (0,92), 4,760 (1,40), 4,775 (1,75), 4,785 (1,27), 4,835 (1,40), 4,845 (1,61), 4,850 (1,81), 4,860 (1,43), 4,908 (16,00), 4,942 (0,46), 4,949 (0,44), 6,519 (1,88), 7,226 (3,00), 7,237 (3,08), 7,248 (3,35), 7,260 (3,20), 7,698 (1,93), 7,706 (1,99), 7,720 (3,54), 7,728 (3,59), 7,742 (1,73), 7,750 (1,76), 8,512 (5,68), 8,520 (5,44).

Ví dụ 537

(5S)-5-[(3,3-Difloazetidin-1-yl)carbonyl]-2-[(6-flopyridin-3-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



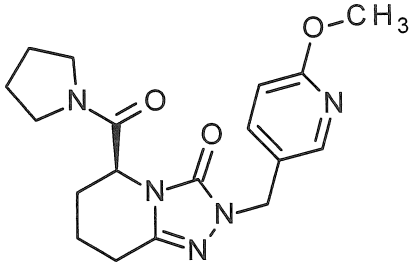
Axit (5S)-2-[(6-Flopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (60,0 mg, 205 µmol), N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 620 µmol), HBTU (101 mg, 267 µmol), 3,3-difloazetidine hydroclorua (31,9 mg, 246 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Sau khi tinh chế, 41,5 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m /z = 368 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,07), 1,716 (2,85), 1,730 (4,22), 1,745 (2,96), 1,759 (1,15), 1,961 (0,99), 1,974 (1,04), 1,985 (1,17), 1,997 (1,96), 2,009 (1,75), 2,021 (0,75), 2,034 (0,84), 2,050 (1,58), 2,070 (1,74), 2,085 (1,40), 2,103 (0,84), 2,560 (1,95), 2,618 (1,73), 2,632 (0,58), 2,647 (0,96), 2,661 (0,43), 4,333 (1,13), 4,363 (1,88), 4,385 (1,88), 4,416 (1,14), 4,597 (2,54), 4,612 (3,97), 4,624 (2,50), 4,705 (0,40), 4,734 (1,19), 4,763 (1,35), 4,794 (0,66), 4,816 (0,68), 4,847 (1,36), 4,877 (1,28), 4,918 (16,00), 7,251 (2,70), 7,262 (2,75), 7,272 (3,02), 7,283 (2,90), 7,699 (1,82), 7,706 (1,90), 7,721 (3,45), 7,728 (3,55), 7,742 (1,69), 7,750 (1,72), 8,507 (4,62), 8,514 (4,60).

Ví dụ 538

(5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(6-Metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (467 mg, 1,53 mmol), N,N-diisopropyletylamin (800 µl, 4,6 mmol), HBTU (757 mg, 2,00 mmol), pyrolidin (150 µl, 1,8 mmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 40,0 mg (độ tinh khiết 95%, 7% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

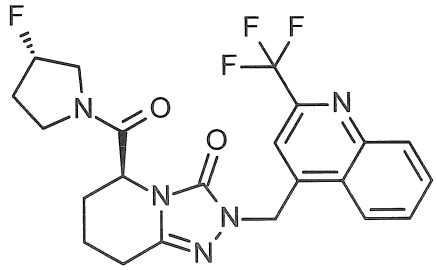
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,63), -0,008 (5,45), 0,008 (4,76), 0,146 (0,63), 1,706 (0,80), 1,772 (1,20), 1,789 (2,01), 1,806 (1,61), 1,823 (0,52), 1,891 (0,69), 1,908 (1,55), 1,924 (1,89), 1,941 (1,20), 1,960 (0,57), 1,971 (0,80), 2,017 (0,52), 2,327 (1,38), 2,366 (1,20), 2,523 (5,10), 2,570 (0,92), 2,583 (1,15), 2,625 (0,46), 2,665 (1,20),

2,670 (1,55), 2,710 (1,26), 2,847 (0,46), 2,865 (0,92), 3,239 (0,69), 3,251 (0,75), 3,269 (1,38), 3,340 (2,24), 3,358 (1,09), 3,369 (0,86), 3,387 (0,52), 3,449 (0,75), 3,474 (0,97), 3,491 (0,46), 3,589 (0,40), 3,606 (0,86), 3,630 (0,69), 3,826 (16,00), 4,711 (0,75), 4,726 (1,03), 4,736 (0,75), 4,760 (5,79), 6,782 (1,72), 6,803 (1,89), 7,552 (1,15), 7,558 (1,15), 7,573 (1,09), 7,580 (1,15), 8,050 (1,43), 8,056 (1,38).

Ví dụ 539

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



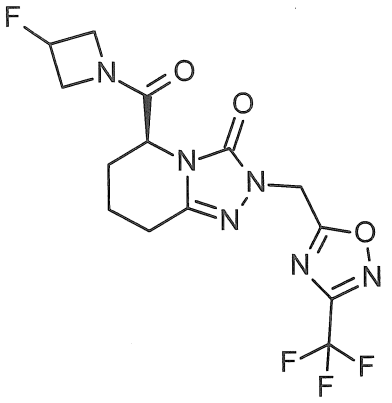
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)quinolin-4-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (38,5 mg, 98,1 µmol), N,N-diisopropyletylamin (51 µl, 290 µmol), HBTU (48,4 mg, 128 µmol), (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (14,8 mg, 118 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 30,9 mg (68% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,54 phút; MS (ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,85), -0,008 (16,00), 0,008 (13,66), 0,146 (1,95), 1,732 (2,93), 2,006 (3,22), 2,327 (4,10), 2,366 (2,34), 2,609 (4,59), 2,670 (4,39), 2,709 (2,24), 3,527 (2,54), 3,554 (2,54), 3,608 (2,54), 3,651 (2,34), 3,748 (2,44), 3,777 (11,02), 3,862 (1,76), 3,960 (1,46), 4,328 (6,54), 4,759 (1,46), 4,810 (1,66), 4,890 (1,76), 5,267 (1,95), 5,408 (3,22), 5,459 (6,15), 5,481 (6,54), 5,522 (2,15), 5,800 (2,24), 6,282 (3,22), 7,741 (7,32), 7,748 (5,56), 7,756 (4,68), 7,847 (4,39), 7,865 (3,02), 7,946 (4,10), 7,966 (6,15), 7,983 (3,90), 8,214 (8,39), 8,235 (7,02), 8,371 (4,10), 8,387 (3,90).

Ví dụ 540

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



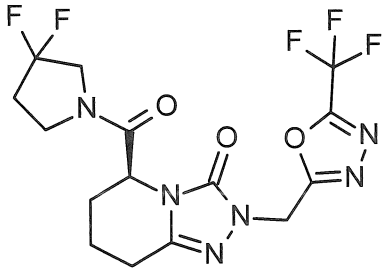
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (85,0 mg, độ tinh khiết 82%, 209 µmol), N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 630 µmol), HBTU (103 mg, 272 µmol), 3-floazetidine hydroclorua (28,0 mg, 251 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 53,0 mg (65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,75), -0,008 (6,77), 0,008 (6,05), 0,146 (0,77), 1,706 (3,09), 1,728 (5,31), 1,738 (4,23), 1,954 (2,13), 1,967 (2,27), 1,976 (1,96), 2,041 (1,91), 2,053 (2,07), 2,073 (4,26), 2,328 (0,77), 2,366 (0,88), 2,524 (2,07), 2,558 (1,66), 2,586 (2,85), 2,602 (3,73), 2,620 (4,67), 2,632 (6,49), 2,646 (3,21), 2,661 (1,38), 2,675 (2,40), 2,689 (0,88), 2,710 (1,02), 3,926 (1,22), 3,989 (1,44), 4,013 (1,02), 4,160 (0,72), 4,175 (0,80), 4,191 (0,69), 4,215 (1,46), 4,230 (1,52), 4,245 (1,35), 4,261 (1,55), 4,280 (1,52), 4,299 (1,46), 4,338 (0,88), 4,363 (1,60), 4,393 (1,13), 4,428 (0,83), 4,452 (1,02), 4,510 (0,69), 4,527 (0,88), 4,567 (3,76), 4,580 (6,36), 4,593 (3,65), 4,622 (0,80), 4,639 (0,83), 4,676 (0,80), 4,690 (0,80), 4,717 (0,61), 5,349 (1,05), 5,421 (16,00), 5,476 (0,88), 5,492 (1,13), 5,546 (1,05).

Ví dụ 541

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



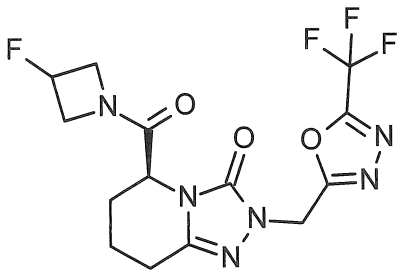
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 80%, 240 µmol), N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 312 µmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (1:1) (41,4 mg, 288 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Sau khi tinh chế, 18,0 mg (18% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,27 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,80), -0,008 (6,76), 0,008 (5,45), 0,146 (0,80), 1,257 (1,67), 1,726 (2,55), 1,919 (3,78), 1,979 (4,73), 2,015 (2,04), 2,059 (1,75), 2,076 (1,67), 2,327 (2,47), 2,366 (3,05), 2,380 (1,45), 2,409 (1,75), 2,430 (1,82), 2,577 (4,22), 2,591 (4,15), 2,601 (3,93), 2,616 (4,29), 2,631 (4,29), 2,670 (3,56), 2,710 (2,91), 3,529 (3,35), 3,548 (5,38), 3,567 (2,55), 3,669 (1,96), 3,703 (2,11), 3,730 (1,38), 3,765 (2,76), 3,794 (2,62), 3,811 (2,33), 3,827 (2,11), 3,888 (0,95), 3,908 (2,25), 3,934 (1,60), 3,954 (0,80), 3,993 (1,38), 4,035 (1,16), 4,064 (0,73), 4,148 (0,87), 4,173 (1,16), 4,205 (1,24), 4,769 (1,82), 4,785 (2,40), 4,795 (1,82), 4,844 (1,89), 4,860 (2,18), 4,869 (1,67), 5,253 (1,82), 5,295 (15,13), 5,305 (16,00), 5,347 (3,56), 6,510 (0,65).

Ví dụ 542

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 80%, 240 µmol), N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 312 µmol), 3-floazetidine hydroclorua (32,1 mg, 288 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 21,0 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

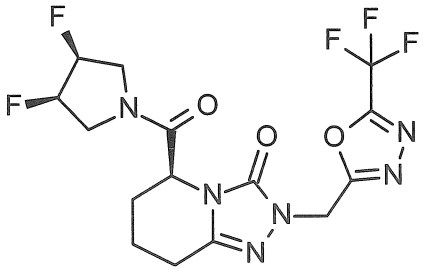
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,06 phút; MS (ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,62), -0,008 (4,52), 0,008 (4,71), 0,146 (0,67), 1,406 (0,72), 1,722 (5,05), 1,962 (2,21), 2,040 (2,07), 2,328 (1,83), 2,366 (1,68), 2,523 (4,85), 2,571 (2,88), 2,588 (3,70), 2,609 (4,56), 2,624 (5,67), 2,636 (3,08), 2,652

(1,25), 2,665 (3,22), 2,710 (1,73), 3,826 (0,82), 3,938 (1,35), 3,987 (1,25), 4,175 (0,77), 4,211 (1,39), 4,228 (1,44), 4,258 (1,44), 4,295 (1,44), 4,334 (0,86), 4,360 (1,35), 4,392 (1,06), 4,430 (0,91), 4,459 (1,01), 4,520 (0,82), 4,555 (3,51), 4,567 (5,67), 4,579 (3,51), 4,642 (0,82), 5,260 (1,01), 5,302 (16,00), 5,311 (7,06), 5,353 (1,44), 5,404 (0,96), 5,493 (1,01), 5,546 (0,96), 6,510 (1,20).

Ví dụ 543

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 80%, 240 µmol), N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 312 µmol), (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (1:1) (41,4 mg, 288 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 30,0 mg (30% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

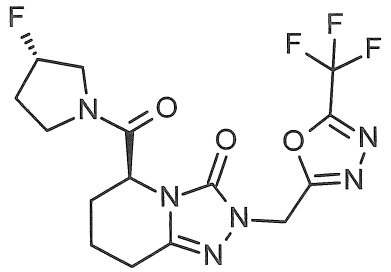
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,10), -0,008 (9,43), 0,008 (8,71), 0,146 (1,14), 1,413 (1,14), 1,684 (1,95), 1,738 (2,57), 1,750 (2,19), 1,919 (1,05), 1,979 (2,00), 2,001 (1,76), 2,045 (1,48), 2,062 (1,86), 2,071 (1,86), 2,080 (1,52), 2,097 (1,43), 2,327 (1,71), 2,366 (1,57), 2,522 (4,71), 2,571 (2,86), 2,584 (2,81), 2,595 (3,67), 2,604 (2,71), 2,618 (3,81), 2,630 (4,95), 2,643 (2,95), 2,670 (3,29), 2,710 (1,86), 3,455 (0,90), 3,489 (1,62), 3,513 (1,67), 3,535 (1,48), 3,545 (1,67), 3,557 (1,10), 3,567 (1,24), 3,614 (1,19), 3,627 (1,43), 3,647 (1,05), 3,670 (1,52), 3,684 (2,14), 3,703 (1,62), 3,717 (1,71), 3,741 (1,52), 3,752 (1,52), 3,772 (1,29), 3,826 (1,00), 3,870 (1,29), 3,927 (1,19), 3,941 (1,48), 3,957 (0,90), 3,977 (1,29), 3,991 (1,38), 4,007 (0,90), 4,021 (0,81), 4,127 (0,81), 4,142 (1,00), 4,155 (0,86), 4,169 (1,62), 4,183 (1,05), 4,196 (0,95), 4,211 (0,90), 4,806 (4,05), 4,816 (4,81), 4,821 (5,48), 4,831 (4,14), 5,253 (3,14), 5,276 (1,67), 5,294 (16,00), 5,309

(10,86), 5,340 (1,86), 5,351 (3,05), 5,365 (1,24), 5,376 (1,67), 5,388 (1,71), 5,407 (1,43), 5,473 (1,24), 5,481 (1,24).

Ví dụ 544

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



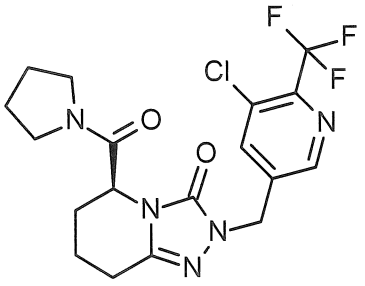
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (100 mg, độ tinh khiết 80%, 240 µmol), N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 720 µmol), HBTU (118 mg, 312 µmol), (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (36,2 mg, 288 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 18,9 mg (19% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (4,07), 0,145 (4,07), 1,740 (4,95), 1,910 (1,45), 2,029 (2,04), 2,110 (3,49), 2,268 (1,75), 2,327 (8,44), 2,366 (9,89), 2,584 (4,95), 2,631 (5,53), 2,669 (10,18), 2,709 (11,35), 3,395 (2,62), 3,501 (1,75), 3,651 (3,20), 3,722 (2,91), 3,745 (3,49), 3,770 (2,91), 3,857 (4,07), 4,715 (2,33), 4,774 (3,20), 5,246 (2,91), 5,288 (16,00), 5,297 (9,02), 5,303 (10,47), 5,346 (1,75), 5,388 (2,91), 5,512 (1,75).

Ví dụ 545

(5S)-2-{[5-Clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-{[5-Clo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (35,0 mg, 92,9 µmol), N,N-diisopropyletylamin (49 µl, 280 µmol), HBTU (45,8 mg, 121 µmol), pyrolidin (9,3 µl,

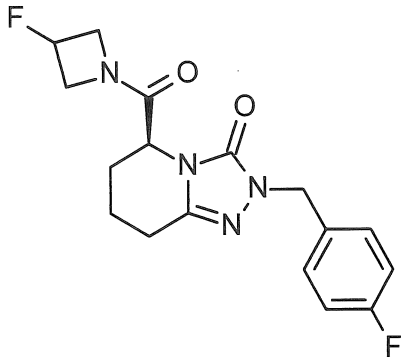
110 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Sau khi tinh chế, 25,0 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,49 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,06), 0,008 (2,74), 1,243 (2,70), 1,259 (3,33), 1,647 (1,15), 1,667 (1,47), 1,681 (1,59), 1,691 (1,31), 1,708 (1,15), 1,734 (2,34), 1,744 (2,18), 1,757 (2,50), 1,775 (5,76), 1,792 (9,37), 1,809 (7,07), 1,826 (1,99), 1,894 (1,91), 1,910 (5,56), 1,927 (6,87), 1,943 (4,17), 1,960 (1,23), 1,979 (0,91), 1,992 (0,87), 2,006 (1,67), 2,019 (3,69), 2,028 (4,01), 2,044 (2,18), 2,056 (1,63), 2,063 (1,67), 2,071 (1,59), 2,328 (0,91), 2,366 (0,67), 2,523 (4,09), 2,564 (3,10), 2,575 (2,78), 2,590 (2,30), 2,605 (2,26), 2,616 (3,93), 2,628 (2,34), 2,646 (1,07), 2,660 (1,67), 2,670 (1,79), 2,690 (0,71), 2,710 (0,79), 2,885 (3,65), 3,033 (1,91), 3,235 (1,23), 3,251 (2,54), 3,264 (2,66), 3,281 (4,96), 3,330 (3,73), 3,348 (4,96), 3,360 (1,99), 3,366 (2,62), 3,378 (2,90), 3,396 (1,67), 3,403 (2,02), 3,442 (1,43), 3,459 (3,06), 3,466 (2,26), 3,476 (1,87), 3,484 (3,89), 3,501 (1,75), 3,593 (1,95), 3,610 (3,77), 3,618 (2,14), 3,627 (2,38), 3,635 (3,06), 3,652 (1,43), 4,760 (3,30), 4,769 (3,73), 4,775 (4,53), 4,784 (3,18), 4,992 (0,60), 5,035 (16,00), 5,078 (0,56), 8,067 (6,83), 8,537 (6,95), 8,541 (6,83).

Ví dụ 546

(5S)-5-[(3-Floazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-flobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



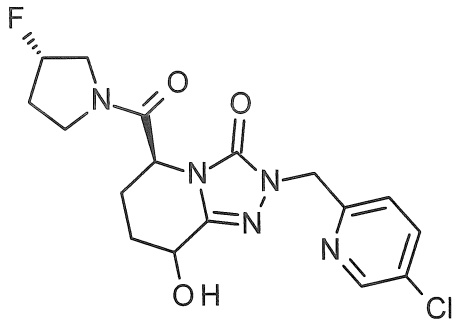
Axit (5S)-2-(4-Flobenzyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (62,8 mg, 215 µmol), N,N-diisopropyletylamin (110 µl, 650 µmol), HBTU (106 mg, 280 µmol), 3-floazetidine hydroclorua (1:1) (28,8 mg, 259 µmol). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi tinh chế, 15,9 mg (21% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,65 phút; MS (ESIpos): m /z = 349 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,69), -0,008 (9,17), 0,008 (5,47), 0,146 (0,72), 1,175 (0,67), 1,706 (4,47), 1,908 (2,61), 1,947 (2,08), 1,988 (2,36), 2,010 (1,81), 2,022 (1,89), 2,072 (0,81), 2,327 (0,69), 2,366 (0,61), 2,571 (4,19), 2,585 (5,22), 2,598 (2,61), 2,613 (1,08), 2,627 (1,61), 2,640 (0,72), 2,669 (0,81), 2,709 (0,67), 3,894 (0,78), 3,927 (1,42), 3,954 (1,50), 3,987 (1,39), 4,020 (1,14), 4,152 (0,64), 4,166 (0,75), 4,182 (0,61), 4,222 (1,28), 4,236 (1,28), 4,252 (1,53), 4,264 (1,33), 4,288 (1,42), 4,321 (1,28), 4,346 (0,86), 4,392 (0,89), 4,429 (0,67), 4,455 (0,89), 4,496 (0,86), 4,525 (3,69), 4,538 (5,50), 4,551 (3,61), 4,590 (0,50), 4,633 (0,61), 4,648 (0,72), 4,684 (0,64), 4,697 (0,67), 4,798 (16,00), 5,351 (0,89), 5,404 (0,89), 5,494 (0,89), 5,547 (0,86), 7,140 (4,42), 7,161 (9,78), 7,184 (5,97), 7,263 (5,64), 7,277 (6,94), 7,295 (3,83).

Ví dụ 547

(5S,8RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (66,6 mg, 175 µmol) và xeri(IV) sulphate (350 mg, 1,05 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (230 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (230 µl, 4,4 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 40,4 mg (55% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

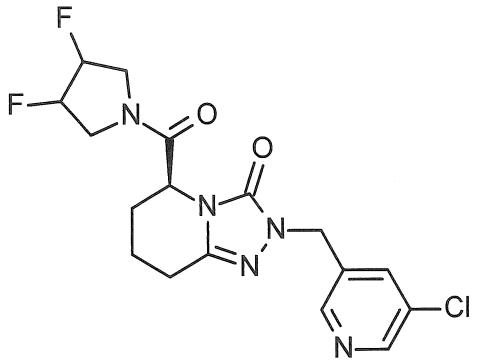
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,50), 1,167 (0,78), 1,215 (0,80), 1,236 (1,14), 1,273 (0,68), 1,283 (0,48), 1,352 (0,59), 1,425 (0,57), 1,526 (0,41), 1,743 (1,70),

1,754 (2,02), 1,767 (2,20), 1,780 (2,30), 1,799 (1,41), 1,812 (1,70), 1,822 (2,02), 1,855 (1,40), 1,873 (0,98), 1,906 (1,16), 1,942 (1,08), 1,988 (0,74), 2,026 (0,56), 2,107 (1,89), 2,124 (1,73), 2,132 (1,74), 2,222 (1,05), 2,234 (1,05), 2,270 (1,43), 2,327 (0,99), 2,366 (1,04), 2,391 (1,34), 2,403 (1,29), 2,432 (0,84), 2,669 (0,72), 3,269 (0,74), 3,343 (0,69), 3,361 (0,68), 3,388 (0,77), 3,398 (0,71), 3,451 (0,53), 3,459 (0,60), 3,486 (0,83), 3,495 (0,78), 3,629 (1,85), 3,641 (2,63), 3,657 (2,17), 3,665 (2,21), 3,685 (1,68), 3,738 (1,68), 3,759 (1,83), 3,779 (1,65), 3,801 (1,05), 3,834 (0,50), 3,866 (2,24), 4,488 (0,63), 4,501 (0,59), 4,526 (3,47), 4,537 (3,85), 4,554 (0,99), 4,673 (0,62), 4,742 (1,35), 4,754 (1,28), 4,798 (1,71), 4,809 (1,65), 4,896 (0,56), 4,906 (0,72), 4,937 (2,42), 4,956 (16,00), 4,998 (0,56), 5,258 (1,44), 5,388 (2,08), 5,517 (1,20), 5,754 (6,83), 5,778 (4,87), 5,789 (5,77), 5,802 (1,23), 7,201 (3,74), 7,223 (3,98), 7,236 (1,17), 7,256 (1,19), 7,926 (4,56), 7,932 (4,63), 7,947 (4,21), 7,953 (4,26), 8,582 (4,62), 8,588 (4,12).

Ví dụ 548

(5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[trans-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5S)-2-[(5-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (162 mg, 525 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (11 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (259 mg, 683 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (460 µl, 2,6 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, trans-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (90,5 mg, 630 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (259 mg, 683 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (460 µl, 2,6 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được trộn với dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão

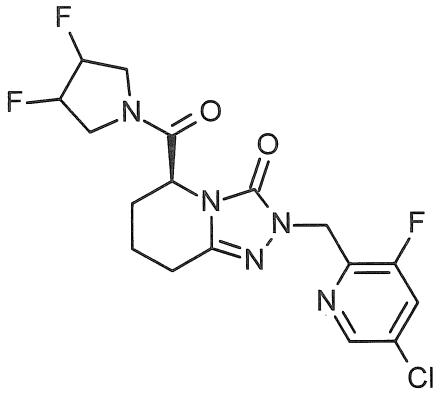
hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 12). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 2,90 mg (1,4% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,68), -0,008 (14,62), 0,008 (11,46), 0,146 (1,68), 1,146 (0,59), 1,735 (2,72), 1,936 (1,14), 2,000 (1,28), 2,073 (1,23), 2,327 (3,01), 2,366 (1,63), 2,564 (3,01), 2,579 (2,72), 2,590 (2,67), 2,604 (3,80), 2,617 (4,15), 2,629 (2,47), 2,670 (3,60), 2,710 (1,73), 3,570 (0,84), 3,637 (3,36), 3,674 (1,09), 3,712 (1,63), 3,733 (1,19), 3,757 (1,43), 3,822 (1,63), 3,860 (1,09), 3,940 (3,60), 4,014 (1,58), 4,138 (1,19), 4,171 (0,94), 4,203 (1,19), 4,236 (0,94), 4,771 (2,12), 4,780 (1,58), 4,916 (16,00), 5,309 (1,78), 5,444 (2,22), 5,537 (0,84), 7,760 (7,85), 8,425 (7,90), 8,564 (7,26), 8,570 (7,26).

Ví dụ 549

(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-3-yl)metyl]-5-{[trans-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (212 mg, 650 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (14 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (320 mg, 845 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (570 µl, 3,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, trans-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (112 mg, 780 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HBTU (320 mg, 845 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (570 µl, 3,2 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được trộn với dung dịch nước natri

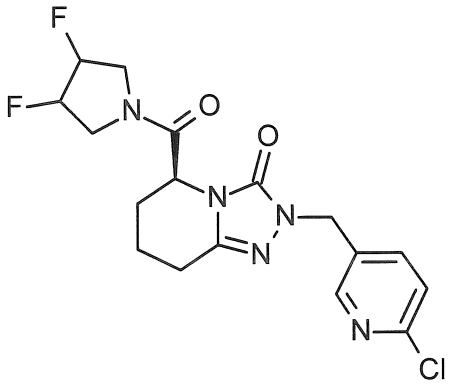
hydrocarbonat bão hòa và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 12). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 26,5 mg (10% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,07), -0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,88), 1,147 (0,75), 1,719 (6,31), 1,731 (4,52), 1,879 (1,41), 1,902 (1,98), 1,914 (1,79), 1,968 (1,79), 2,035 (1,51), 2,055 (1,88), 2,074 (2,35), 2,093 (2,45), 2,110 (1,88), 2,128 (1,13), 2,327 (4,14), 2,366 (2,07), 2,558 (9,13), 2,571 (9,13), 2,584 (4,80), 2,600 (2,07), 2,613 (3,01), 2,669 (4,99), 2,709 (2,45), 3,527 (1,32), 3,563 (1,60), 3,627 (6,12), 3,665 (1,88), 3,711 (4,24), 3,745 (2,45), 3,782 (1,69), 3,813 (3,01), 3,850 (2,35), 3,936 (5,84), 4,015 (3,67), 4,127 (1,88), 4,160 (1,60), 4,190 (1,98), 4,223 (1,69), 4,726 (2,73), 4,737 (3,48), 4,742 (3,67), 4,752 (2,92), 4,855 (2,73), 4,870 (3,58), 4,880 (2,64), 4,902 (4,42), 4,941 (10,82), 4,990 (10,82), 5,029 (4,24), 5,308 (2,73), 5,427 (3,86), 5,441 (3,58), 5,533 (1,51), 5,565 (1,41), 8,089 (6,59), 8,094 (7,25), 8,114 (7,06), 8,118 (7,44), 8,478 (8,19), 8,482 (8,38).

Ví dụ 550

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[trans-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



Axit (5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (200 mg, 649 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (14 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (320 mg, 843 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (570 µl, 3,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, trans-3,4-diflopyrolidin hydroclorua

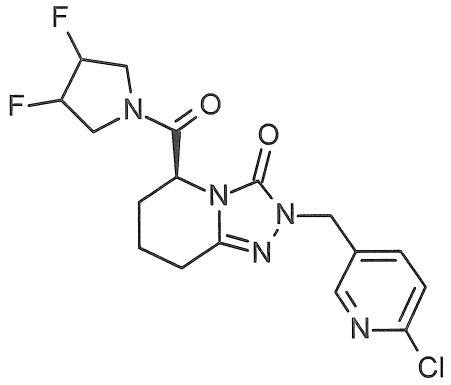
(112 mg, 779 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được lọc và dịch lọc được trộn với dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha nước được axit hóa bằng nước axit clohydric 1N và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 40mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 71,5 mg (28% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,57), -0,008 (4,53), 0,008 (5,49), 0,146 (0,57), 1,648 (0,77), 1,672 (0,75), 1,720 (2,21), 1,730 (2,59), 1,742 (2,35), 1,887 (0,75), 1,912 (0,77), 1,928 (0,99), 1,959 (0,50), 1,995 (1,10), 2,020 (0,70), 2,030 (0,70), 2,037 (0,68), 2,045 (0,79), 2,057 (0,75), 2,065 (0,88), 2,073 (1,22), 2,082 (0,95), 2,099 (1,10), 2,108 (1,02), 2,116 (0,83), 2,124 (0,84), 2,134 (0,72), 2,327 (0,79), 2,366 (0,75), 2,524 (3,00), 2,566 (2,71), 2,576 (2,64), 2,591 (3,79), 2,604 (4,17), 2,616 (2,26), 2,633 (0,83), 2,646 (1,29), 2,660 (0,77), 2,665 (0,74), 2,669 (0,88), 2,710 (0,74), 3,528 (0,65), 3,565 (0,90), 3,633 (3,32), 3,667 (1,08), 3,709 (1,83), 3,730 (1,33), 3,753 (1,42), 3,766 (0,63), 3,789 (1,08), 3,820 (1,85), 3,845 (0,77), 3,857 (1,15), 3,914 (0,65), 3,936 (3,36), 4,013 (1,96), 4,023 (1,35), 4,132 (1,02), 4,166 (0,88), 4,196 (1,06), 4,230 (0,83), 4,739 (1,67), 4,749 (2,03), 4,755 (2,15), 4,765 (1,63), 4,883 (16,00), 4,907 (1,53), 5,257 (0,41), 5,310 (1,56), 5,399 (0,84), 5,425 (1,87), 5,442 (1,99), 5,533 (0,75), 5,567 (0,74), 7,506 (6,29), 7,527 (7,96), 7,690 (4,02), 7,696 (4,04), 7,710 (3,34), 7,716 (3,29), 8,299 (5,30), 8,304 (5,14).

Ví dụ 551

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[trans-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[trans-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 71,5 mg được hòa tan trong 2 ml etanol và 2 ml diclometan; thể tích nạp: 0,3 ml; cột: Daicel Chiralpak® IF 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 35:65; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 19,2 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 20,3 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

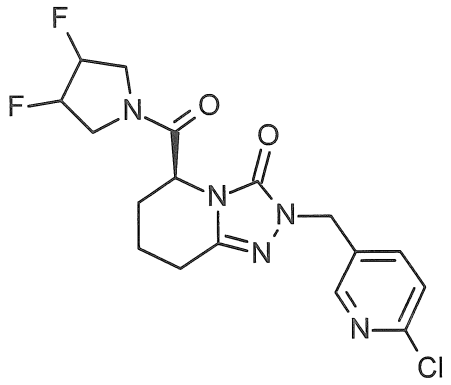
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,66 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IF-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,59 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,77), -0,008 (5,90), 0,008 (6,28), 0,146 (0,70), 1,237 (0,41), 1,647 (0,98), 1,732 (1,32), 1,741 (1,34), 1,755 (1,01), 1,958 (0,70), 1,995 (1,68), 2,020 (1,08), 2,029 (1,03), 2,045 (1,15), 2,057 (1,10), 2,065 (1,20), 2,073 (1,08), 2,327 (1,39), 2,366 (0,91), 2,523 (4,61), 2,565 (2,30), 2,576 (2,25), 2,591 (2,95), 2,604 (3,05), 2,616 (1,80), 2,634 (0,72), 2,646 (1,01), 2,669 (1,61), 2,710 (1,03), 3,092 (1,49), 3,633 (4,37), 3,672 (0,67), 3,708 (2,37), 3,729 (1,63), 3,765 (0,41), 3,784 (1,13), 3,811 (0,86), 3,844 (1,10), 3,914 (0,84), 3,947 (1,10), 4,132 (1,54), 4,166 (1,34), 4,196 (1,63), 4,229 (1,25), 4,888 (16,00), 4,907 (2,42), 5,310 (1,15), 5,426 (1,82), 5,532 (1,13), 7,507 (4,56), 7,527 (5,83), 7,688 (3,24), 7,695 (3,33), 7,709 (2,69), 7,715 (2,81), 8,299 (3,72), 8,304 (3,79).

Ví dụ 552

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[trans-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[trans-3,4-diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 71,5 mg được hòa tan trong 2 ml etanol và 2 ml diclometan; thể tích nạp: 0,3 ml; cột: Daicel Chiralpak® IF 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 35:65; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 25°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 19,2 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 20,3 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

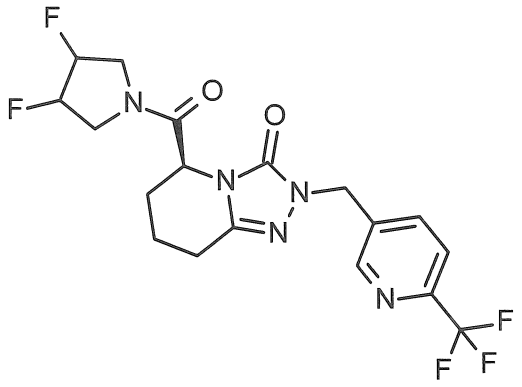
HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,85 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IF-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,56), -0,008 (4,82), 0,008 (5,43), 0,146 (0,58), 1,236 (0,48), 1,719 (2,19), 1,730 (2,33), 1,742 (1,97), 1,889 (0,92), 1,928 (1,31), 2,098 (1,19), 2,108 (1,05), 2,117 (1,01), 2,124 (1,07), 2,134 (0,86), 2,327 (1,15), 2,366 (0,42), 2,567 (2,57), 2,575 (2,43), 2,590 (3,10), 2,604 (3,42), 2,617 (1,87), 2,633 (0,88), 2,646 (1,15), 2,669 (1,57), 2,710 (0,78), 3,092 (1,25), 3,528 (0,86), 3,565 (1,21), 3,630 (0,98), 3,666 (1,19), 3,701 (0,56), 3,733 (0,54), 3,753 (1,89), 3,789 (1,49), 3,821 (1,93), 3,857 (1,29), 3,935 (4,26), 3,979 (0,44), 4,014 (2,75), 4,739 (2,19), 4,749 (2,77), 4,754 (2,93), 4,764 (2,23), 4,883 (16,00), 5,309 (1,19), 5,443 (1,95), 5,568 (1,07), 7,506 (4,64), 7,527 (5,95), 7,690 (3,22), 7,696 (3,46), 7,711 (2,75), 7,717 (2,87), 8,298 (4,10), 8,304 (4,34).

Ví dụ 553

(5S)-5-{[trans-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1)



Axit (5S)-3-Oxo-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (389 mg, độ tinh khiết 88%, 1,00 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (21 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (493 mg, 1,30 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (870 µl, 5,0 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, trans-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (172 mg, 1,20 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Huyền phù được lọc và dịch lọc được trộn với dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha nước được axit hóa bằng nước axit clohydric 1N và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 40mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và thu được 128,5 mg (độ tinh khiết 84%, 25% so với lý thuyết) hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân).
Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 128,5 mg được hòa tan trong 2 ml etanol và 2 ml n-heptane; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 43 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 45,5 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 1:

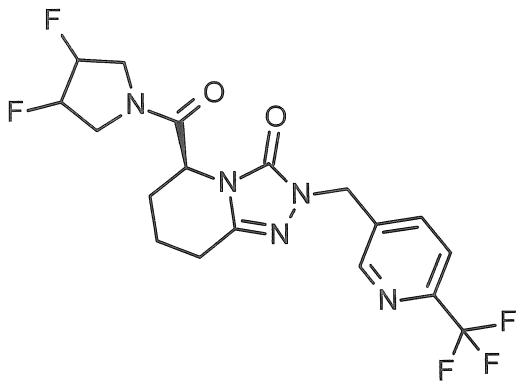
HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,74 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IC-3 3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,66), -0,008 (13,19), 0,008 (12,41), 0,146 (1,56), 1,196 (0,61), 1,213 (1,39), 1,231 (0,78), 1,651 (1,02), 1,751 (1,36), 2,008 (1,69), 2,031 (1,39), 2,055 (1,15), 2,075 (1,15), 2,327 (1,36), 2,366 (0,68), 2,560 (2,37), 2,575 (2,10), 2,586 (1,97), 2,600 (2,88), 2,613 (2,98), 2,626 (1,73), 2,669 (1,97), 2,710 (0,68), 3,638 (4,24), 3,677 (0,75), 3,713 (2,37), 3,735 (1,56), 3,773 (0,44), 3,815 (0,92), 3,849 (1,05), 3,919 (0,81), 3,952 (1,12), 4,139 (1,59), 4,172 (1,39), 4,202 (1,76), 4,235 (1,25), 4,901 (2,14), 4,916 (2,95), 4,926 (2,10), 4,972 (0,58), 5,013 (9,08), 5,058 (0,58), 5,312 (1,15), 5,427 (1,93), 5,533 (1,19), 7,911 (14,88), 7,915 (16,00), 8,644 (5,59).

Ví dụ 554

(5S)-5-{[trans-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5S)-5-{[trans-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 128,5 mg được hòa tan trong 2 ml etanol và 2 ml n-heptan; thể tích nạp: 0,4 ml; cột: Daicel Chiralpak® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 43 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 45,5 mg chất đồng phân 2, được rửa giải sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

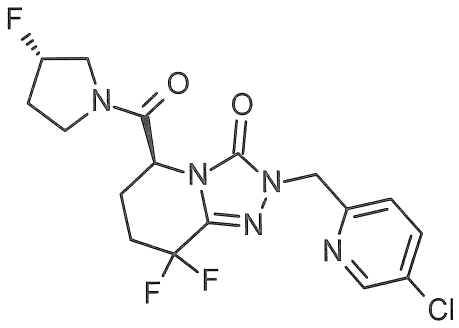
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,51 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IC-3 3 µm, 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 50:50; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 8): R_t = 1,80 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,97), -0,008 (16,00), 0,146 (1,86), 1,726 (1,43), 1,740 (1,55), 1,939 (0,89), 2,108 (0,81), 2,328 (1,66), 2,366 (1,28), 2,576 (1,70), 2,584 (1,55), 2,600 (2,09), 2,613 (2,28), 2,626 (1,20), 2,670 (2,01), 2,710 (1,28), 3,534 (0,58), 3,570 (0,85), 3,635 (0,58), 3,671 (0,81), 3,759 (1,20), 3,796 (0,89), 3,827 (1,24), 3,864 (0,85), 3,940 (2,90), 4,019 (1,97), 4,755 (1,43), 4,770 (1,97), 4,780 (1,51), 5,010 (9,89), 5,310 (0,85), 5,446 (1,35), 5,574 (0,73), 7,912 (8,81), 7,915 (10,01), 8,645 (3,29).

Ví dụ 555

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-8,8-diflo-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Trong argon: (5S)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (20,7 mg, độ tinh khiết 71%, 37,2 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (3,8 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (15 µl, 110 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha nước được chiết bốn lần bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 7,00 mg (44% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

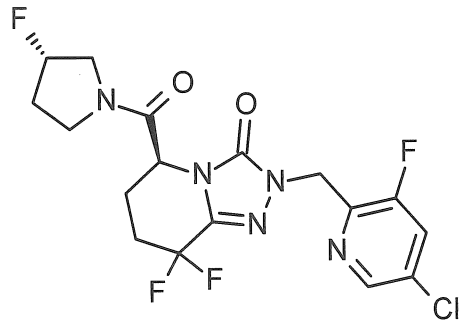
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,99), -0,008 (15,19), 0,008 (16,00), 0,146 (1,74), 1,072 (1,31), 1,126 (1,25), 1,146 (1,31), 1,178 (1,56), 1,190 (1,43), 1,364 (0,93), 2,151 (1,06), 2,327 (5,23), 2,366 (3,24), 2,669 (4,86), 2,710 (2,24), 3,526 (0,75), 3,645 (1,43), 3,673 (1,31), 3,700 (1,12), 3,777 (1,18), 3,889 (1,25), 4,896 (0,81), 4,960

(1,12), 5,064 (5,60), 5,078 (3,55), 5,276 (0,75), 5,406 (1,00), 7,282 (2,93), 7,303 (3,18), 7,951 (2,18), 7,957 (2,37), 7,972 (2,24), 7,979 (2,30), 8,440 (0,68), 8,590 (2,49).

Ví dụ 556

(5S)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-8,8-diflo-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



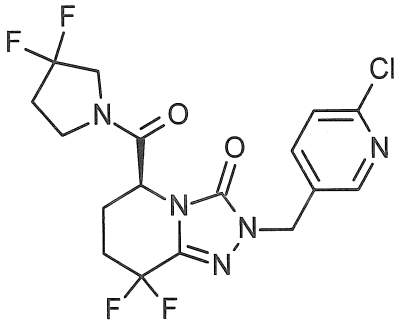
Trong argon: (5S)-2-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (25,8 mg, độ tinh khiết 79%, 49,4 µmol) đầu tiên được nạp vào diclometan (5,1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (20 µl, 150 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Dietylamino lưu huỳnh triflorit (8 µl, 59 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha nước được chiết bốn lần bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 9,10 mg (42% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,72), -0,008 (14,25), 0,008 (16,00), 0,146 (1,68), 1,148 (0,62), 2,144 (1,21), 2,249 (1,13), 2,327 (4,24), 2,366 (2,01), 2,670 (3,11), 2,710 (1,46), 3,416 (0,95), 3,477 (0,69), 3,520 (0,77), 3,611 (0,62), 3,637 (1,86), 3,668 (1,72), 3,698 (1,28), 3,745 (0,99), 3,767 (1,53), 3,790 (1,21), 3,813 (0,88), 3,881 (1,79), 4,893 (1,13), 4,952 (1,46), 5,084 (1,02), 5,123 (4,05), 5,144 (2,63), 5,183 (0,73), 5,273 (0,99), 5,403 (1,21), 5,528 (0,66), 8,136 (2,30), 8,155 (2,23), 8,160 (2,37), 8,501 (3,14).

Ví dụ 557

(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



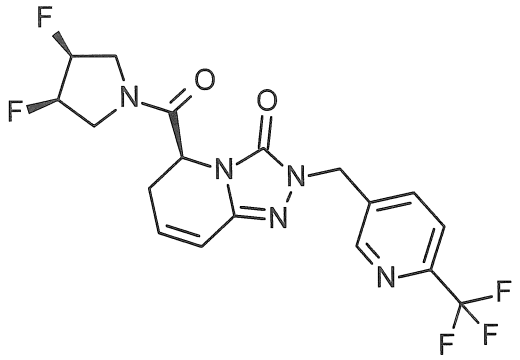
(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (47,3 mg, 115 µmol) đầu tiên được nạp vào argon trong diclometan (12 ml, 180 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (46 µl, 340 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha nước được chiết bốn lần bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 40 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,94), -0,008 (7,23), 0,008 (7,13), 0,146 (0,88), 2,281 (2,47), 2,323 (2,09), 2,327 (2,43), 2,366 (1,18), 2,416 (1,59), 2,442 (1,91), 2,463 (1,83), 2,523 (3,29), 2,564 (1,51), 2,580 (1,04), 2,597 (0,78), 2,617 (0,48), 2,665 (1,00), 2,670 (1,26), 2,710 (0,58), 3,556 (1,97), 3,575 (3,31), 3,595 (1,83), 3,696 (1,10), 3,729 (1,30), 3,760 (0,88), 3,791 (1,35), 3,824 (1,73), 3,843 (1,32), 3,862 (0,80), 3,881 (0,72), 3,900 (1,41), 3,919 (0,78), 3,927 (0,84), 4,042 (0,78), 4,070 (0,52), 4,085 (0,72), 4,112 (0,42), 4,146 (0,50), 4,181 (0,66), 4,204 (0,70), 4,936 (1,59), 5,008 (1,59), 5,045 (16,00), 7,539 (4,94), 7,560 (6,24), 7,724 (3,37), 7,730 (3,41), 7,744 (2,75), 7,750 (2,87), 8,334 (4,38), 8,340 (4,38).

Ví dụ 558

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



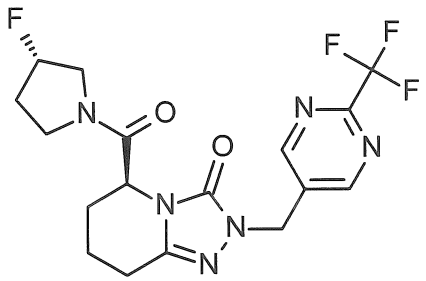
(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (176 mg, 408 µmol) và xeri(IV) sulphate (542 mg, 1,63 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (1,7 ml, 32 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 40mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 34,8 mg được hòa tan trong 3 ml etanol; thể tích nạp: 0,3 ml; cột: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 25:75; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 50°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 11,0 mg (6% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,91), -0,008 (15,66), 0,008 (16,00), 0,146 (1,78), 0,996 (3,35), 1,006 (3,56), 1,131 (1,98), 1,150 (3,83), 1,168 (2,05), 1,223 (2,53), 1,240 (2,74), 1,347 (2,87), 1,475 (2,74), 2,287 (7,04), 2,327 (2,46), 2,366 (1,85), 2,670 (2,94), 2,709 (1,85), 2,906 (1,37), 3,777 (0,62), 3,896 (0,62), 3,950 (0,55), 5,087 (4,85), 5,108 (0,82), 6,250 (0,62), 6,316 (1,23), 7,923 (4,72), 8,661 (2,05).

Ví dụ 559

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



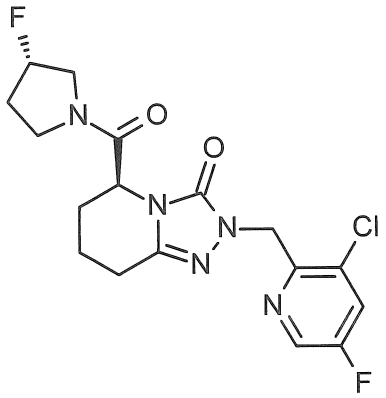
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (22,0 mg, độ tinh khiết 79%, 26,9 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, HBTU (31,6 mg, 83,3 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (56 µl, 320 µmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (9,66 mg, 76,9 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydrocarbonat bão hòa, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 14). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 0,4 mg (3,6% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,30 phút; MS (ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,02), -0,008 (16,00), 0,008 (15,11), 0,146 (1,96), 1,148 (0,70), 1,405 (2,85), 2,327 (4,62), 2,366 (1,96), 2,393 (5,82), 2,670 (4,17), 2,710 (1,71), 3,876 (0,57), 9,068 (1,90).

Ví dụ 560

(5S)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



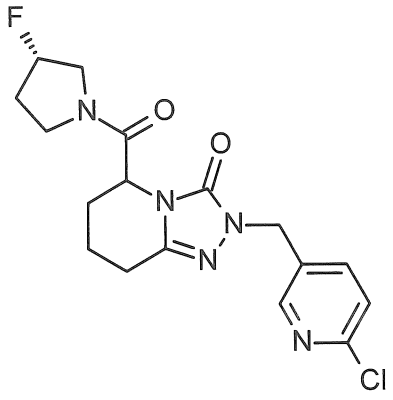
Axit (5S)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (150 mg, 459 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (37 µl), và HBTU (226 mg, 597 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (240 µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (63,4 mg, 505 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,7 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,48), -0,008 (3,94), 0,008 (3,64), 0,146 (0,42), 1,243 (0,46), 1,258 (0,46), 1,726 (1,88), 1,894 (0,48), 2,016 (0,71), 2,073 (16,00), 2,094 (1,03), 2,264 (0,57), 2,327 (1,25), 2,366 (0,69), 2,578 (1,45), 2,621 (0,53), 2,669 (1,25), 2,710 (0,67), 3,359 (0,42), 3,405 (0,48), 3,501 (0,46), 3,628 (1,23), 3,651 (1,19), 3,680 (0,77), 3,724 (0,91), 3,746 (1,03), 3,769 (0,83), 3,790 (0,67), 3,857 (1,37), 4,680 (0,65), 4,695 (0,79), 4,705 (0,65), 4,736 (0,79), 4,745 (0,89), 4,751 (1,01), 4,761 (0,77), 4,940 (1,21), 4,980 (3,19), 5,016 (1,88), 5,026 (2,16), 5,056 (0,63), 5,065 (0,87), 5,257 (0,65), 5,388 (0,85), 5,509 (0,51), 8,101 (1,66), 8,107 (1,82), 8,122 (1,78), 8,129 (1,84), 8,546 (3,25), 8,553 (3,19).

Ví dụ 561

(5RS)-2-[(6-Chlorpyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-fluorpyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (triệt quang)



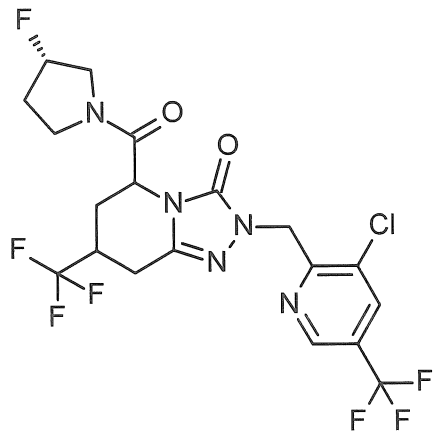
Axit (5RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (triệt quang) (130 mg, 421 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (34 µl), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (208 mg, 547 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (220 µl, 1,3 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (58,2 mg, 463 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 73,6 mg (46% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,02 phút; MS (ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,02), -0,008 (13,52), 0,008 (9,53), 0,146 (1,12), 1,110 (0,63), 1,147 (0,44), 1,727 (2,58), 1,908 (0,63), 1,993 (3,02), 2,102 (2,14), 2,137 (1,70), 2,255 (1,26), 2,366 (1,70), 2,518 (12,01), 2,523 (9,78), 2,558 (3,50), 2,601 (3,84), 2,613 (2,33), 2,644 (1,41), 2,710 (1,80), 2,881 (14,25), 3,391 (1,07), 3,519 (1,70), 3,543 (1,60), 3,568 (1,46), 3,595 (2,67), 3,632 (1,95), 3,654 (1,75), 3,675 (1,51), 3,696 (0,78), 3,717 (0,92), 3,741 (1,75), 3,772 (1,26), 3,781 (1,22), 3,851 (1,60), 3,939 (1,22), 4,002 (0,63), 4,035 (0,39), 4,678 (0,83), 4,687 (0,97), 4,751 (1,26), 4,822 (1,41), 4,860 (1,80), 4,881 (16,00), 5,259 (1,12), 5,349 (0,83), 5,390 (1,22), 5,479 (0,83), 5,510 (0,63), 7,505 (6,42), 7,525 (7,88), 7,683 (3,02), 7,690 (5,45), 7,696 (3,21), 7,704 (2,48), 7,710 (4,38), 7,717 (2,33), 8,297 (5,25).

Ví dụ 562

(5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, 2 chất đồng phân)



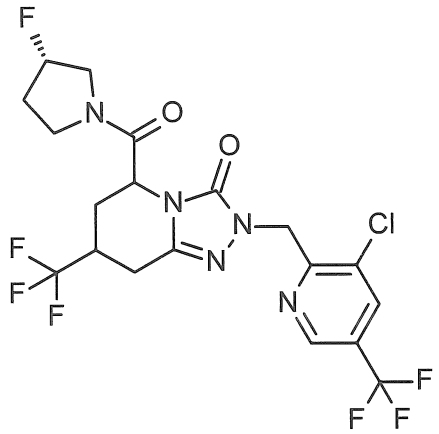
Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (423 mg, 50% purity, 476 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (4,5 ml), và HBTU (234 mg, 618 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (250 µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (71,7 mg, 571 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 54,6 mg (22% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 516 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,14), -0,008 (16,00), 0,008 (8,79), 0,146 (1,14), 1,148 (0,44), 2,166 (1,01), 2,230 (1,31), 2,278 (1,11), 2,327 (2,72), 2,366 (1,34), 2,523 (8,12), 2,669 (3,05), 2,696 (1,07), 2,710 (1,84), 2,729 (0,64), 2,963 (1,61), 2,995 (1,27), 3,572 (0,57), 3,637 (0,84), 3,670 (0,77), 3,853 (0,50), 3,998 (0,57), 4,946 (0,44), 4,982 (0,54), 5,023 (0,50), 5,105 (0,70), 5,147 (2,62), 5,167 (1,88), 5,177 (1,88), 5,218 (0,64), 5,268 (0,54), 5,399 (0,64), 8,501 (2,48), 8,893 (2,55).

Ví dụ 563

(5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 55 mg được hòa tan trong 8 ml axetonitril; thể tích nạp: 0,9 ml; cột: Daicel Chiralpak® AD, 250 x 20 mm; rửa giải: CO_2/isopropanol 85:15; tốc độ dòng: 80 ml/phút; nhiệt độ 40°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 17 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 18 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,4 phút, d.e. = 98% [cột: Daicel Chiralpak® AD 50 x 4,6 mm; rửa giải: CO_2/isopropanol 85:15; tốc độ dòng: 3 ml/phút; Phát hiện UV: 210 nm].

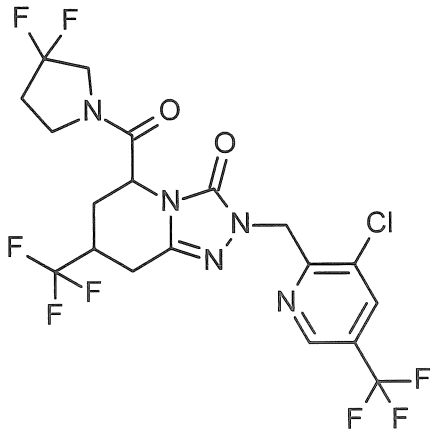
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,70 phút; MS (ESIpos): m /z = 516 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,86), -0,008 (6,12), 0,008 (5,73), 0,068 (0,53), 0,146 (0,79), 1,029 (0,66), 1,045 (0,66), 1,146 (0,66), 1,999 (1,05), 2,104 (2,17), 2,137 (3,42), 2,164 (6,45), 2,200 (4,61), 2,215 (4,48), 2,231 (5,40), 2,245 (4,61), 2,280 (6,98), 2,322 (4,48), 2,327 (4,81), 2,366 (1,51), 2,523 (10,01), 2,652 (2,77), 2,669 (5,86), 2,685 (4,41), 2,697 (5,73), 2,710 (5,14), 2,728 (3,75), 2,743 (2,44), 2,967 (9,81), 2,999 (8,36), 3,342 (2,77), 3,353 (2,90), 3,371 (2,90), 3,380 (2,17), 3,399 (2,83), 3,433 (2,37), 3,441 (2,30), 3,503 (1,71), 3,530 (2,37), 3,539 (2,24), 3,576 (5,40), 3,631 (8,95), 3,643 (3,75), 3,670 (4,81), 3,694 (5,40), 3,724 (3,29), 3,786 (1,19), 3,831 (2,70), 3,852 (4,61), 3,874 (2,90), 3,905 (1,98), 3,927 (2,24), 3,960 (1,58), 3,985 (2,50), 4,016 (1,32), 4,933 (3,62), 4,947 (3,88), 4,983 (5,53), 4,997 (5,40), 5,101 (4,48), 5,142 (14,42), 5,167 (9,81), 5,178 (11,98), 5,208 (2,44), 5,218 (4,21), 5,267 (3,49), 5,401 (4,67), 5,525 (2,37), 7,799

(0,99), 7,821 (1,51), 7,946 (1,45), 7,967 (1,25), 8,500 (15,01), 8,504 (16,00), 8,894 (15,54).

Ví dụ 564

(5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (423 mg, 951 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (9,0 ml), và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (469 mg, 1,24 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (500 µl, 2,9 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (164 mg, 1,14 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước) và chất đồng phân không đối quang 1 được phân tách. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 48,0 mg (9% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

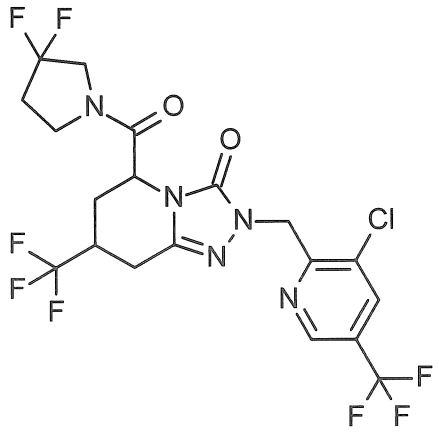
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,85 phút; MS (ESIpos): m /z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,81), -0,008 (6,61), 0,008 (7,06), 0,146 (0,71), 2,073 (16,00), 2,158 (0,58), 2,194 (0,81), 2,240 (0,58), 2,272 (1,10), 2,323 (1,45), 2,327 (1,74), 2,366 (0,84), 2,424 (0,87), 2,440 (0,87), 2,523 (4,03), 2,669 (2,06), 2,702 (1,32), 2,710 (1,58), 2,734 (0,81), 2,959 (2,10), 2,996 (1,35), 3,540 (0,68), 3,560 (1,32), 3,581 (1,16), 3,601 (0,65), 3,711 (0,61), 3,746 (0,97), 3,781 (1,03), 3,808 (0,61), 3,905

(0,68), 3,921 (1,39), 3,939 (1,48), 3,957 (0,61), 4,137 (0,55), 4,179 (0,90), 4,205 (0,87), 4,238 (0,52), 4,966 (1,06), 4,980 (1,03), 5,050 (1,06), 5,067 (1,00), 5,107 (1,16), 5,148 (4,26), 5,174 (4,48), 5,214 (1,23), 8,505 (3,45), 8,890 (3,42).

Ví dụ 565

(5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,7RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 48 mg được hòa tan trong 2,5 ml etanol/axetonitril (1:1); thể tích nạp: 0,15 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (10:80) + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 30 ml/phút; nhiệt độ 28°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 9,9 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 9,1 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 6,38 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® OX-H-3 250 x 4,6 mm; rửa giải: heptan/etanol (1:1) + 0,2% dietylamine; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

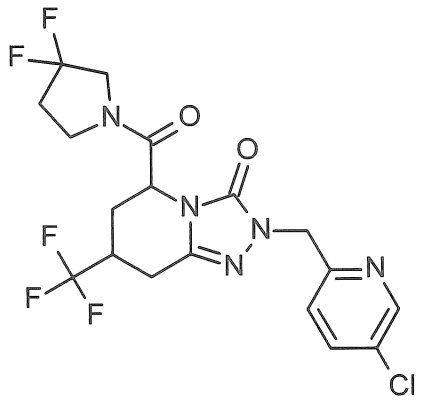
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 534 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,14), -0,008 (15,25), 0,008 (16,00), 0,146 (1,94), 0,854 (0,45), 1,075 (0,89), 1,141 (1,44), 1,235 (1,49), 2,160 (1,34), 2,194 (2,09), 2,225 (1,19), 2,240 (0,99), 2,274 (2,63), 2,323 (3,43), 2,327 (4,17), 2,366 (2,09), 2,395 (1,44), 2,425 (1,89), 2,669 (5,17), 2,692 (2,34), 2,702 (3,38), 2,710 (4,22), 2,735

(1,94), 2,961 (5,22), 2,994 (3,33), 3,509 (0,84), 3,541 (1,54), 3,561 (3,18), 3,582 (2,78), 3,602 (1,44), 3,712 (1,39), 3,746 (2,34), 3,781 (2,53), 3,808 (1,49), 3,905 (1,64), 3,922 (3,28), 3,939 (3,58), 3,957 (1,49), 4,138 (1,39), 4,180 (2,14), 4,206 (2,04), 4,236 (1,14), 4,965 (2,43), 4,979 (2,43), 5,051 (2,53), 5,065 (2,48), 5,107 (2,78), 5,148 (10,68), 5,174 (11,33), 5,214 (2,93), 8,502 (7,90), 8,890 (7,90).

Ví dụ 566

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (393 mg, độ tinh khiết 76%, 793 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,8 ml), và HBTU (391 mg, 1,03 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (410 µl, 2,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (137 mg, 951 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 171 mg (45% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

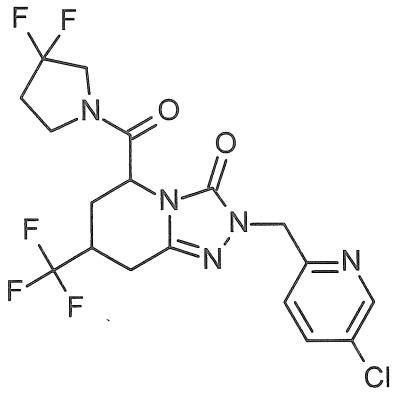
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,87 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,125 (0,60), 2,141 (0,72), 2,161 (1,46), 2,172 (1,67), 2,192 (1,64), 2,206 (2,29), 2,220 (1,51), 2,235 (1,39), 2,251 (1,32), 2,273 (2,84), 2,290 (3,01), 2,327 (2,24), 2,377 (0,97), 2,396 (1,79), 2,426 (2,36), 2,443 (2,27), 2,461 (1,61), 2,565 (2,70), 2,583 (2,16), 2,603 (1,46), 2,686 (1,65), 2,714 (2,61), 2,723 (3,94), 2,732 (2,44), 2,754 (2,45), 2,936 (2,06), 2,972 (5,32), 3,013 (2,95), 3,518 (0,44), 3,538

(0,84), 3,549 (1,85), 3,567 (4,66), 3,586 (3,76), 3,602 (1,90), 3,681 (0,54), 3,714 (1,84), 3,753 (3,10), 3,785 (3,25), 3,816 (1,94), 3,850 (0,49), 3,879 (0,44), 3,905 (1,92), 3,922 (3,99), 3,939 (4,34), 3,957 (1,84), 3,982 (0,44), 4,112 (0,52), 4,141 (1,65), 4,169 (1,47), 4,181 (2,52), 4,211 (2,65), 4,239 (1,52), 4,896 (2,75), 4,937 (14,75), 4,953 (16,00), 4,979 (3,36), 4,993 (3,14), 5,046 (3,20), 5,060 (3,14), 7,221 (8,97), 7,242 (9,62), 7,919 (6,01), 7,926 (6,46), 7,941 (5,80), 7,947 (6,12), 8,574 (8,32), 8,579 (8,50).

Ví dụ 567

(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 170 mg được hòa tan trong 5 ml etanol/n-heptan (3:2); thể tích nạp: 0,5 ml; cột: Daicel Chiralpak® ID, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 60:40; tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 45°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 77 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 75 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,17 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralpak® IC-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol 70:30; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

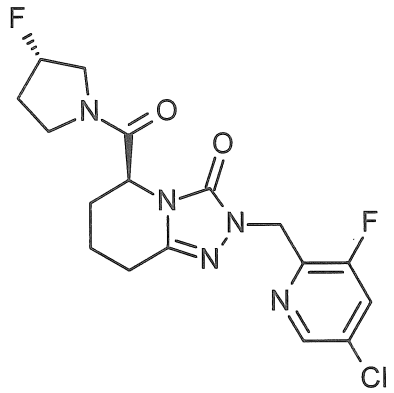
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,58 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,00), -0,008 (7,03), 0,008 (7,68), 0,146 (0,79), 1,149 (0,72), 1,233 (0,50), 2,161 (1,43), 2,176 (1,43), 2,205 (2,01), 2,235 (1,22), 2,250 (1,22), 2,291 (2,58), 2,327 (4,66), 2,366 (2,37), 2,395 (1,65), 2,425 (2,15), 2,441

(2,01), 2,523 (9,54), 2,564 (3,73), 2,582 (2,51), 2,669 (4,23), 2,711 (3,66), 2,723 (3,80), 2,732 (2,51), 2,753 (2,37), 2,972 (4,66), 3,013 (2,73), 3,548 (1,79), 3,567 (4,30), 3,586 (3,37), 3,601 (1,79), 3,680 (0,57), 3,714 (1,72), 3,753 (2,80), 3,784 (2,80), 3,816 (1,72), 3,848 (0,57), 3,904 (1,94), 3,922 (3,52), 3,937 (3,80), 3,956 (1,72), 4,141 (1,51), 4,179 (2,22), 4,209 (2,37), 4,236 (1,36), 4,895 (2,73), 4,936 (14,28), 4,952 (16,00), 4,978 (2,94), 4,993 (3,16), 5,045 (2,87), 5,059 (2,94), 7,220 (8,47), 7,241 (9,26), 7,920 (6,67), 7,926 (6,82), 7,941 (6,39), 7,947 (6,67), 8,574 (5,96), 8,579 (6,10).

Ví dụ 568

(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (500 mg, 1,53 mmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và HBTU (755 mg, 1,99 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (800 µl, 4,6 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (211 mg, 1,68 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 224 mg (37% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

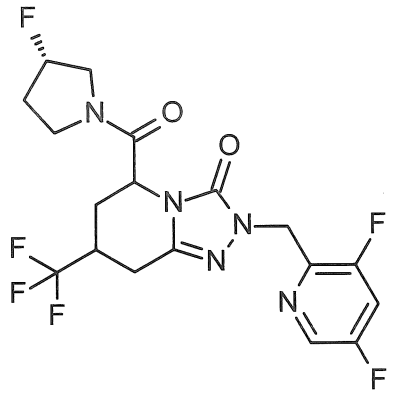
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,47), -0,008 (4,50), 0,008 (3,40), 0,146 (0,48), 1,177 (0,66), 1,707 (8,23), 1,716 (9,32), 1,848 (1,55), 1,872 (1,42), 1,884 (2,38), 1,894 (2,16), 1,962 (2,26), 1,996 (3,78), 2,033 (2,11), 2,051 (3,61), 2,069 (5,37), 2,085 (4,80), 2,104 (4,92), 2,120 (2,73), 2,133 (2,92), 2,215 (1,98), 2,236 (2,33), 2,265 (2,73),

2,327 (1,24), 2,366 (0,60), 2,465 (1,95), 2,524 (5,83), 2,567 (6,06), 2,572 (6,32), 2,614 (2,23), 2,670 (1,05), 2,710 (0,41), 2,750 (0,55), 3,268 (1,76), 3,342 (2,24), 3,357 (1,80), 3,366 (1,83), 3,393 (2,05), 3,401 (2,04), 3,455 (1,48), 3,463 (1,61), 3,490 (2,14), 3,499 (2,00), 3,609 (1,40), 3,627 (6,06), 3,652 (6,49), 3,661 (5,02), 3,678 (3,80), 3,688 (2,92), 3,720 (3,38), 3,740 (4,82), 3,768 (3,62), 3,776 (3,09), 3,786 (3,42), 3,819 (0,66), 3,855 (6,40), 4,666 (3,14), 4,675 (3,97), 4,681 (4,07), 4,691 (3,11), 4,722 (4,04), 4,732 (4,63), 4,738 (5,18), 4,747 (3,80), 4,896 (5,44), 4,934 (13,27), 4,978 (6,77), 4,983 (8,22), 4,986 (9,25), 4,991 (8,06), 5,017 (2,71), 5,025 (4,04), 5,030 (3,54), 5,256 (3,12), 5,388 (4,35), 5,510 (2,31), 5,942 (0,72), 8,088 (9,86), 8,093 (9,96), 8,112 (9,86), 8,117 (10,03), 8,135 (5,61), 8,478 (16,00), 8,483 (15,45).

Ví dụ 569

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân)



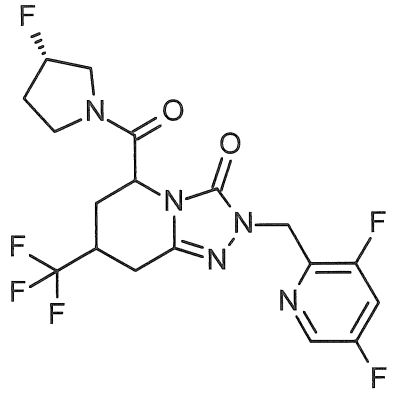
Axit (5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (123 mg, độ tinh khiết 96%, 312 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (10 ml), và HBTU (154 mg, 406 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (160 µl, 940 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (47,0 mg, 375 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 92,9 mg (63% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,66), -0,008 (5,04), 0,008 (4,55), 0,146 (0,66), 1,312 (0,45), 2,000 (0,83), 2,073 (1,32), 2,118 (3,31), 2,149 (5,50), 2,168 (3,97), 2,185 (5,50), 2,199 (5,37), 2,216 (5,04), 2,262 (4,38), 2,294 (2,81), 2,328 (2,19), 2,366 (0,95), 2,634 (1,90), 2,643 (1,78), 2,666 (5,13), 2,677 (6,82), 2,688 (2,98), 2,709 (4,38), 2,945 (8,19), 2,977 (5,75), 3,332 (2,69), 3,344 (3,22), 3,362 (3,02), 3,373 (2,11), 3,390 (2,36), 3,426 (1,24), 3,434 (1,28), 3,475 (0,79), 3,501 (1,45), 3,511 (1,36), 3,523 (1,32), 3,568 (2,94), 3,597 (2,89), 3,616 (2,85), 3,632 (4,05), 3,641 (3,10), 3,668 (3,93), 3,693 (3,14), 3,724 (1,45), 3,766 (0,95), 3,789 (1,49), 3,820 (2,11), 3,844 (2,94), 3,864 (1,49), 3,885 (1,41), 3,917 (1,57), 3,951 (0,83), 3,976 (2,32), 3,997 (2,36), 4,020 (1,86), 4,050 (1,32), 4,080 (1,03), 4,905 (1,98), 4,919 (5,75), 4,962 (11,66), 4,994 (2,65), 5,010 (9,22), 5,052 (5,37), 5,266 (2,48), 5,274 (2,32), 5,356 (1,57), 5,400 (3,18), 5,489 (1,45), 5,526 (1,20), 7,937 (4,26), 7,943 (4,63), 7,962 (6,78), 7,966 (7,24), 7,985 (4,51), 7,990 (4,80), 8,467 (15,71), 8,472 (16,00).

Ví dụ 570

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 82,6 mg được hòa tan trong 4 ml etanol/axetonitril (3:1); thể tích nạp: 0,30 ml; cột: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (1:1); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 34,4 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 36,6 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

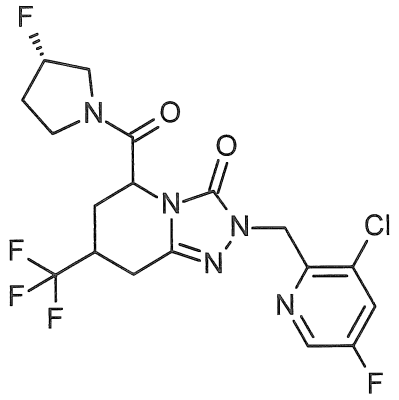
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,237 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (1:1); tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,82), -0,008 (12,17), 0,008 (12,50), 0,146 (1,68), 2,148 (5,04), 2,186 (3,97), 2,215 (3,56), 2,262 (5,38), 2,296 (3,63), 2,327 (3,03), 2,366 (2,69), 2,665 (5,65), 2,678 (5,51), 2,692 (2,89), 2,710 (5,38), 2,946 (8,07), 2,981 (6,45), 3,390 (2,62), 3,434 (1,95), 3,523 (1,82), 3,646 (3,03), 3,668 (4,64), 3,692 (4,91), 3,722 (2,29), 3,820 (3,23), 3,845 (3,83), 3,867 (2,08), 3,919 (2,62), 3,976 (1,88), 4,917 (7,13), 4,956 (11,83), 5,012 (6,45), 5,052 (3,03), 5,265 (2,62), 5,396 (4,17), 5,530 (1,95), 7,937 (4,10), 7,943 (4,64), 7,967 (6,79), 7,985 (4,37), 7,991 (4,37), 8,467 (16,00), 8,472 (15,93).

Ví dụ 571

(5RS,7RS)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1; 2 chất đồng phân)



Axit (5RS,7RS)-2-[(3-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 253 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (125 mg, 329 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 760 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (38,2 mg, 304 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient

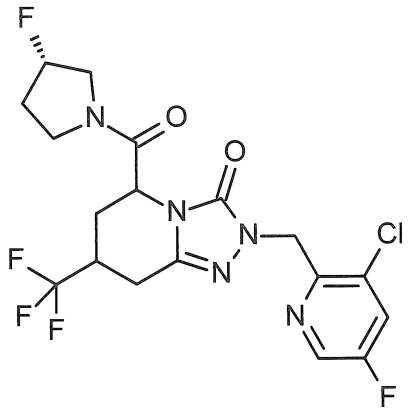
axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 85,0 mg (72% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,48), -0,008 (4,20), 0,146 (0,46), 1,197 (4,10), 1,213 (4,14), 1,229 (0,78), 1,245 (3,16), 1,260 (4,36), 1,277 (2,13), 1,999 (0,66), 2,073 (6,51), 2,127 (2,51), 2,158 (4,28), 2,195 (4,66), 2,210 (4,58), 2,224 (5,13), 2,270 (4,30), 2,327 (1,21), 2,366 (0,82), 2,643 (1,61), 2,676 (3,50), 2,688 (5,07), 2,699 (2,37), 2,710 (1,65), 2,720 (2,79), 2,730 (1,89), 2,951 (6,59), 2,982 (5,39), 3,345 (2,13), 3,362 (1,95), 3,393 (1,51), 3,437 (0,94), 3,474 (0,54), 3,500 (1,39), 3,527 (1,00), 3,570 (2,35), 3,596 (2,47), 3,633 (3,26), 3,669 (2,89), 3,688 (2,01), 3,723 (1,47), 3,767 (0,68), 3,790 (1,05), 3,822 (1,47), 3,848 (1,99), 3,873 (1,27), 3,887 (1,01), 3,921 (1,05), 3,955 (0,68), 3,980 (1,85), 3,999 (2,01), 4,025 (1,53), 4,053 (1,05), 4,085 (0,76), 4,922 (1,57), 4,935 (1,67), 4,970 (4,56), 4,975 (4,56), 5,015 (10,99), 5,050 (7,88), 5,060 (9,85), 5,089 (2,65), 5,100 (3,48), 5,266 (2,03), 5,356 (1,19), 5,399 (2,57), 5,489 (1,15), 5,524 (1,05), 8,112 (7,30), 8,118 (7,84), 8,133 (7,48), 8,140 (7,86), 8,543 (16,00), 8,549 (15,62).

Ví dụ 572

(5RS,7RS)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(trifluormetyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 2)



(5RS,7RS)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1; 2 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 83,0 mg được hòa tan trong 5 ml i-propanol/axetonitril (1:1); thể tích nạp: 0,30 ml; cột: Daicel Chiralcel® IB 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/i-propanol (25:75); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 35°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau

khi phân tách, 32,5 mg chất đồng phân 1, được rửa giải đầu tiên, và 32,6 mg chất đồng phân 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân 2:

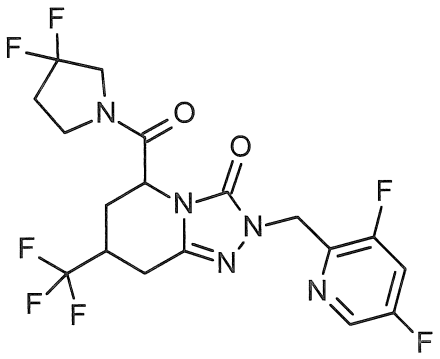
HPLC phân tích bất đối: R_t = 4,109 phút, d.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/i-propanol (1:1); tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,46 phút; MS (ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (1,21), -0,008 (9,38), 0,008 (8,11), 0,146 (1,05), 0,852 (0,55), 1,173 (1,38), 1,235 (2,76), 1,973 (0,77), 1,999 (0,88), 2,122 (2,70), 2,159 (5,85), 2,195 (4,36), 2,210 (4,08), 2,225 (4,86), 2,240 (4,14), 2,273 (6,68), 2,297 (2,92), 2,322 (2,37), 2,327 (3,20), 2,366 (2,10), 2,523 (7,12), 2,643 (2,37), 2,660 (2,98), 2,665 (2,92), 2,669 (3,70), 2,675 (5,02), 2,688 (5,02), 2,702 (3,31), 2,709 (3,09), 2,720 (3,53), 2,734 (2,26), 2,943 (4,91), 2,954 (8,61), 2,987 (7,50), 3,338 (1,82), 3,348 (2,43), 3,366 (2,32), 3,376 (1,71), 3,394 (2,59), 3,429 (1,99), 3,438 (1,99), 3,491 (1,38), 3,500 (1,43), 3,527 (2,04), 3,535 (1,93), 3,630 (2,70), 3,642 (3,14), 3,671 (3,86), 3,678 (3,42), 3,695 (3,97), 3,723 (3,20), 3,786 (1,10), 3,821 (2,92), 3,848 (4,14), 3,873 (2,54), 3,907 (1,71), 3,922 (2,15), 3,956 (1,27), 3,981 (2,15), 4,013 (1,16), 4,922 (3,42), 4,934 (3,70), 4,970 (9,71), 4,983 (4,91), 5,010 (11,75), 5,015 (9,82), 5,051 (8,28), 5,060 (10,32), 5,090 (2,76), 5,100 (4,41), 5,266 (2,98), 5,394 (4,25), 5,525 (2,15), 8,113 (8,17), 8,119 (8,77), 8,134 (8,33), 8,140 (8,99), 8,543 (16,00), 8,549 (15,78).

Ví dụ 573

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



Axit (5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối

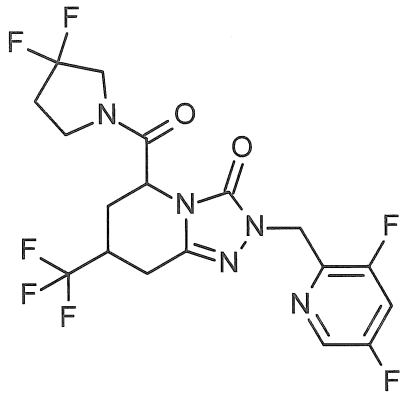
quang; 4 chất đồng phân) (90,0 mg, độ tinh khiết 96%, 228 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (2,0 ml), và HBTU (113 mg, 297 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (120 µl, 690 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (39,4 mg, 274 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 68,7 mg (62% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,74), 1,404 (2,01), 2,098 (1,04), 2,114 (1,19), 2,133 (2,22), 2,144 (2,67), 2,163 (2,48), 2,179 (3,71), 2,194 (2,19), 2,209 (2,15), 2,225 (2,01), 2,257 (4,64), 2,283 (2,63), 2,328 (0,83), 2,375 (1,44), 2,394 (2,76), 2,412 (2,48), 2,424 (3,58), 2,441 (3,18), 2,460 (2,18), 2,469 (1,85), 2,524 (2,66), 2,562 (4,10), 2,582 (3,23), 2,602 (2,30), 2,620 (1,20), 2,639 (1,82), 2,648 (2,48), 2,673 (4,46), 2,683 (6,28), 2,692 (4,09), 2,716 (3,58), 2,724 (3,18), 2,940 (9,27), 2,981 (5,71), 3,512 (0,75), 3,531 (1,47), 3,542 (3,00), 3,560 (7,48), 3,580 (5,90), 3,596 (2,96), 3,609 (1,20), 3,626 (0,72), 3,673 (0,89), 3,707 (2,73), 3,746 (4,58), 3,776 (4,66), 3,808 (2,96), 3,844 (1,14), 3,873 (0,81), 3,892 (1,79), 3,899 (2,90), 3,917 (7,20), 3,936 (7,09), 3,956 (2,73), 3,962 (1,95), 3,982 (0,81), 4,105 (0,92), 4,134 (2,60), 4,146 (0,99), 4,163 (2,09), 4,176 (4,09), 4,204 (3,97), 4,237 (2,24), 4,266 (0,65), 4,925 (5,80), 4,936 (5,21), 4,961 (13,01), 5,015 (15,41), 5,034 (4,96), 5,050 (5,57), 7,938 (4,48), 7,943 (4,78), 7,962 (6,94), 7,966 (7,24), 7,985 (4,63), 7,991 (4,78), 8,465 (16,00), 8,471 (15,52).

Ví dụ 574

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)



(5RS,7RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 59,9 mg được hòa tan trong 4 ml etanol/axetonitril (1:1); thể tích nạp: 0,20 ml; cột: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (1:1); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 210 nm]. Sau khi phân tách, 27,8 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 27,2 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

Chất đồng phân đối ảnh 1:

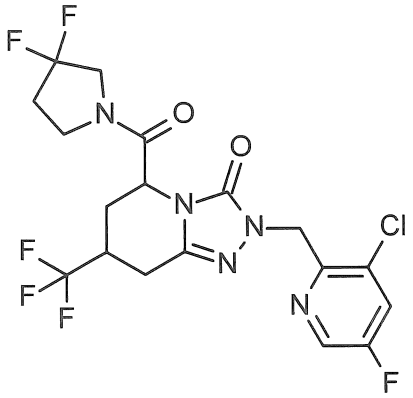
HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,483 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (1:1); tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,50 phút; MS (ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (6,37), 2,179 (2,78), 2,257 (3,92), 2,327 (2,12), 2,366 (2,22), 2,673 (4,20), 2,682 (4,63), 2,710 (3,16), 2,941 (6,80), 2,978 (4,11), 3,541 (2,22), 3,560 (5,90), 3,580 (4,44), 3,707 (2,22), 3,747 (3,40), 3,776 (3,59), 3,809 (1,98), 3,899 (2,31), 3,917 (5,47), 3,936 (5,24), 3,956 (2,03), 4,133 (1,89), 4,177 (2,97), 4,204 (2,97), 4,235 (1,79), 4,924 (4,34), 4,961 (9,82), 5,014 (11,66), 5,034 (3,87), 5,052 (4,20), 7,938 (3,82), 7,944 (4,29), 7,967 (6,18), 7,985 (3,73), 7,991 (4,20), 8,465 (16,00), 8,471 (15,24).

Ví dụ 575

(5RS,7RS)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang)



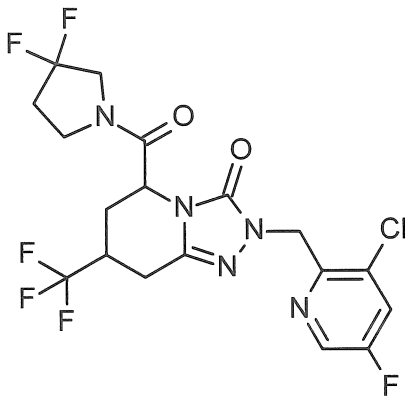
Axit (5RS,7RS)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-7-(triflometyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (100 mg, 253 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,0 ml), và HBTU (125 mg, 329 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (130 µl, 760 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (43,6 mg, 304 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 98,5 mg (80% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,073 (6,45), 2,189 (2,26), 2,257 (2,86), 2,328 (1,53), 2,425 (2,10), 2,693 (3,86), 2,736 (2,40), 2,950 (5,52), 2,983 (3,83), 3,541 (1,70), 3,560 (4,29), 3,581 (3,93), 3,598 (1,83), 3,710 (1,43), 3,745 (2,73), 3,779 (3,03), 3,807 (1,76), 3,920 (4,22), 3,939 (4,29), 3,958 (1,66), 4,134 (1,40), 4,178 (2,49), 4,206 (2,23), 4,238 (1,56), 4,953 (2,89), 4,977 (4,86), 5,017 (12,87), 5,038 (3,29), 5,056 (13,87), 5,097 (4,56), 8,113 (6,82), 8,119 (7,38), 8,134 (6,69), 8,140 (7,32), 8,540 (16,00), 8,546 (15,67).

Ví dụ 576

(5RS,7RS)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)



(5RS,7RS)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân không đối quang 1; triệt quang) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 93,0 mg được hòa tan trong 4 ml etanol/axetonitril (1:1); thể tích nạp: 0,20 ml; cột: Daicel Chiralcel® IC 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (1:1); tốc độ dòng: 15 ml/phút; nhiệt độ 30°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 40,9 mg chất đồng phân đối ảnh 1, được rửa giải đầu tiên, và 38.3 mg chất đồng phân đối ảnh 2, được phân tách sau đó, được phân tách.

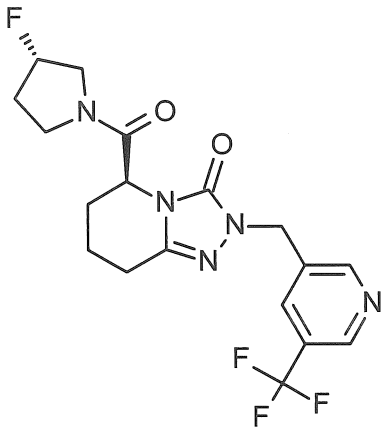
Chất đồng phân đối ảnh 2:

HPLC phân tích bất đối: R_t = 1,874 phút, e.e. = 100% [cột: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (1:1); tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm]./// LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,60 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (2,11), -0,008 (16,00), 0,008 (13,37), 0,146 (1,89), 2,266 (3,05), 2,327 (7,16), 2,366 (4,95), 2,669 (6,11), 2,694 (2,63), 2,710 (3,79), 2,950 (4,84), 2,983 (3,37), 3,559 (3,58), 3,578 (3,05), 3,745 (2,42), 3,775 (2,53), 3,919 (3,47), 3,937 (3,58), 4,178 (2,42), 4,204 (2,32), 4,976 (4,32), 5,016 (10,53), 5,056 (12,21), 5,096 (3,79), 8,113 (5,89), 8,119 (6,11), 8,134 (5,47), 8,140 (5,89), 8,540 (13,47), 8,546 (12,42).

Ví dụ 577

(5S)-5-{[(3S)-3-Flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



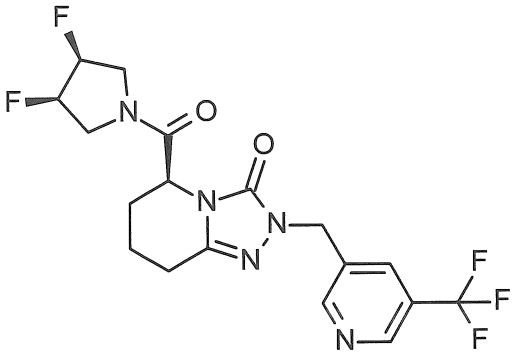
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (46,5 mg, 136 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (1,1 ml), và HBTU (67,0 mg, 177 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (95 µl, 680 µmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (20,5 mg, 163 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 29,5 mg (53% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,695 (1,26), 1,734 (2,23), 1,888 (0,52), 1,924 (0,76), 1,999 (0,84), 2,034 (1,38), 2,047 (1,33), 2,068 (1,37), 2,088 (1,85), 2,104 (2,27), 2,138 (1,59), 2,221 (0,85), 2,242 (0,78), 2,256 (0,80), 2,270 (1,14), 2,327 (0,56), 2,569 (1,57), 2,577 (1,70), 2,591 (1,48), 2,617 (2,57), 2,660 (1,13), 2,670 (0,97), 3,361 (1,30), 3,371 (1,17), 3,398 (1,01), 3,406 (0,99), 3,460 (0,64), 3,468 (0,71), 3,495 (0,89), 3,504 (0,86), 3,613 (0,59), 3,630 (2,11), 3,637 (2,26), 3,654 (2,41), 3,666 (1,56), 3,681 (1,50), 3,698 (1,11), 3,725 (1,28), 3,746 (1,94), 3,770 (1,64), 3,784 (1,49), 3,855 (2,48), 4,703 (1,17), 4,712 (1,42), 4,719 (1,49), 4,728 (1,18), 4,762 (1,50), 4,770 (1,68), 4,777 (1,93), 4,786 (1,45), 5,017 (16,00), 5,260 (1,25), 5,384 (1,52), 5,391 (1,57), 5,512 (0,89), 8,059 (5,28), 8,742 (5,83), 8,917 (5,45).

Ví dụ 578

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



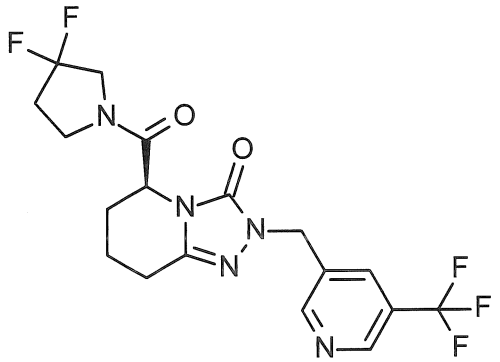
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (130 mg, 380 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml), và HBTU (187 mg, 494 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,1 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3R,4S)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (60,0 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 28,1 mg (17% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,71 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,89), -0,008 (14,86), 0,008 (16,00), 0,146 (1,81), 1,739 (0,46), 2,025 (0,59), 2,073 (1,52), 2,327 (1,60), 2,332 (1,26), 2,366 (1,09), 2,523 (5,09), 2,575 (1,14), 2,614 (1,22), 2,670 (2,02), 2,674 (1,52), 2,710 (1,26), 3,684 (0,55), 3,729 (0,46), 4,825 (1,09), 5,020 (5,09), 8,061 (1,56), 8,740 (1,73), 8,915 (1,52).

Ví dụ 579

(5S)-5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



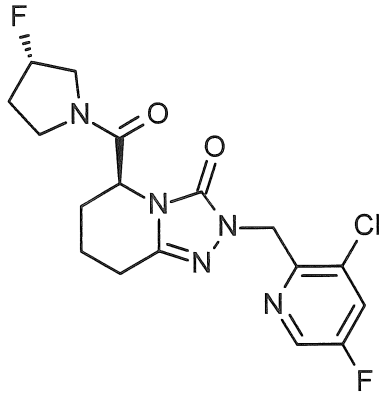
Axit (5S)-3-Oxo-2-{[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (130 mg, 380 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,1 ml), và HBTU (187 mg, 494 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µl, 1,1 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (60,0 mg, 418 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 32,6 mg (20% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,49), -0,008 (11,08), 0,008 (11,23), 0,146 (1,49), 1,656 (1,12), 1,735 (1,37), 2,009 (1,73), 2,072 (2,13), 2,088 (0,97), 2,327 (2,00), 2,366 (1,46), 2,425 (1,28), 2,571 (3,49), 2,582 (2,49), 2,596 (2,37), 2,615 (2,76), 2,670 (2,31), 2,710 (1,09), 3,534 (1,70), 3,553 (2,55), 3,568 (1,28), 3,670 (1,31), 3,703 (1,49), 3,738 (1,24), 3,769 (1,85), 3,783 (1,12), 3,801 (1,85), 3,827 (0,79), 3,895 (0,64), 3,913 (1,46), 3,939 (1,00), 3,958 (0,76), 3,990 (0,91), 4,032 (0,82), 4,058 (0,52), 4,150 (0,49), 4,184 (0,82), 4,208 (0,88), 4,776 (1,15), 4,792 (1,70), 4,801 (1,15), 4,848 (1,24), 4,863 (1,64), 4,872 (1,18), 5,019 (16,00), 8,060 (5,25), 8,741 (5,22), 8,918 (4,80).

Ví dụ 580

(5S)-2-[(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(3-Chlor-5-flopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (150 mg, 459 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (3,4 ml), và HBTU (226 mg, 597 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (240

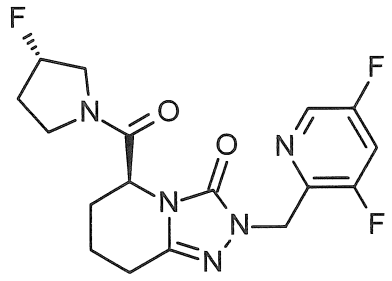
µl, 1,4 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, (3S)-3-flopyrolidin hydroclorua (63,4 mg, 505 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 42,7 mg (23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,48), -0,008 (3,94), 0,008 (3,64), 0,146 (0,42), 1,243 (0,46), 1,258 (0,46), 1,726 (1,88), 1,894 (0,48), 2,016 (0,71), 2,073 (16,00), 2,094 (1,03), 2,264 (0,57), 2,327 (1,25), 2,366 (0,69), 2,578 (1,45), 2,621 (0,53), 2,669 (1,25), 2,710 (0,67), 3,359 (0,42), 3,405 (0,48), 3,501 (0,46), 3,628 (1,23), 3,651 (1,19), 3,680 (0,77), 3,724 (0,91), 3,746 (1,03), 3,769 (0,83), 3,790 (0,67), 3,857 (1,37), 4,680 (0,65), 4,695 (0,79), 4,705 (0,65), 4,736 (0,79), 4,745 (0,89), 4,751 (1,01), 4,761 (0,77), 4,940 (1,21), 4,980 (3,19), 5,016 (1,88), 5,026 (2,16), 5,056 (0,63), 5,065 (0,87), 5,257 (0,65), 5,388 (0,85), 5,509 (0,51), 8,101 (1,66), 8,107 (1,82), 8,122 (1,78), 8,129 (1,84), 8,546 (3,25), 8,553 (3,19).

Ví dụ 581

(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



Axit (5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (185 mg, 596 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,0 ml), và HBTU (294 mg, 775 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (520 µl, 3,0 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, (S)-(+)-3-flopyrolidin hydroclorua (89,9 mg, 716 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri

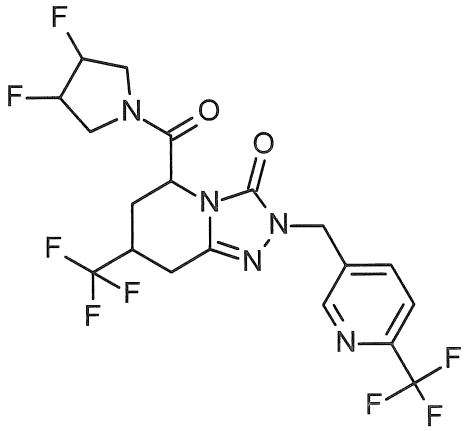
hydrocarbonat bão hòa, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 38,2 mg (17% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,96 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,60), 1,706 (9,68), 1,715 (10,82), 1,847 (1,79), 1,857 (1,68), 1,871 (1,71), 1,883 (2,85), 1,893 (2,55), 1,968 (2,44), 1,994 (4,47), 2,029 (2,47), 2,050 (4,18), 2,067 (6,02), 2,084 (5,61), 2,103 (5,56), 2,120 (2,96), 2,134 (3,42), 2,187 (0,87), 2,220 (2,22), 2,236 (2,79), 2,266 (3,12), 2,328 (1,19), 2,366 (1,08), 2,463 (1,87), 2,565 (7,46), 2,570 (7,65), 2,611 (2,82), 2,670 (1,19), 2,710 (0,98), 2,882 (1,11), 3,268 (1,90), 3,286 (2,96), 3,342 (2,25), 3,357 (2,12), 3,366 (2,25), 3,393 (2,47), 3,401 (2,58), 3,455 (1,84), 3,464 (1,87), 3,490 (2,55), 3,499 (2,52), 3,610 (1,68), 3,628 (7,08), 3,653 (7,89), 3,661 (6,07), 3,679 (4,53), 3,688 (3,47), 3,720 (4,04), 3,741 (5,88), 3,770 (3,93), 3,778 (3,88), 3,785 (4,18), 3,819 (0,81), 3,855 (7,62), 4,664 (3,72), 4,674 (4,66), 4,680 (4,75), 4,690 (3,69), 4,721 (4,61), 4,730 (5,37), 4,736 (6,07), 4,746 (4,61), 4,887 (6,07), 4,925 (14,56), 4,976 (9,90), 5,015 (4,15), 5,257 (3,66), 5,382 (4,91), 5,388 (5,13), 5,510 (2,74), 7,924 (4,47), 7,930 (4,66), 7,948 (7,65), 7,953 (7,86), 7,972 (4,58), 7,978 (4,69), 8,465 (16,00), 8,471 (15,38).

Ví dụ 582

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 8 chất đồng phân)



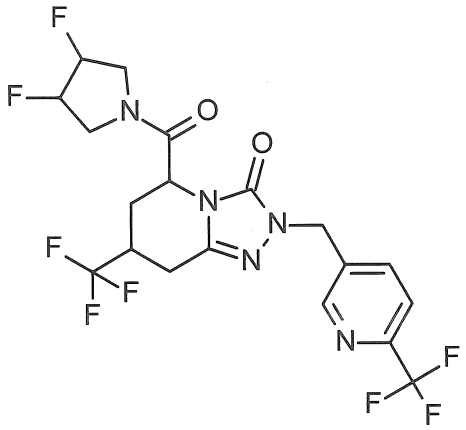
Axit (5RS,7RS)-3-Oxo-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-carboxylic (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 4 chất đồng phân) (259 mg, độ tinh khiết 92%, 581 µmol) đầu tiên được nạp vào THF (5,3 ml), và HBTU (286 mg, 755 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (300 µl, 1,7 mmol) sau đó được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, rel-(3R,4R)-3,4-diflopyrolidin hydroclorua (100 mg, 697 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa ba lần với dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và nước axit clohydric 1N. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 311 mg (97% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,56 und 1,62 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,18), 0,008 (1,10), 1,171 (2,12), 1,194 (15,97), 1,210 (16,00), 2,073 (1,12), 2,200 (0,77), 2,216 (1,54), 2,229 (1,70), 2,254 (1,42), 2,289 (0,48), 2,451 (1,81), 2,489 (6,72), 2,564 (1,85), 2,690 (0,88), 2,701 (0,92), 2,729 (1,49), 2,739 (1,37), 2,769 (1,51), 2,895 (0,95), 2,933 (0,63), 2,975 (1,58), 2,985 (2,01), 3,014 (1,57), 3,023 (1,95), 3,501 (0,87), 3,627 (0,56), 3,661 (0,78), 3,676 (1,06), 3,729 (0,55), 3,754 (2,19), 3,795 (0,53), 3,825 (0,69), 3,863 (0,48), 3,982 (0,54), 4,050 (0,44), 4,094 (1,10), 4,126 (0,41), 4,157 (0,66), 4,192 (0,96), 4,225 (0,54), 4,256 (0,68), 4,289 (0,48), 4,985 (1,04), 5,021 (0,69), 5,052 (8,26), 5,107 (1,17), 5,118 (1,11), 5,322 (0,83), 5,440 (1,32), 5,457 (1,10), 5,549 (0,50), 7,920 (10,95), 7,923 (10,77), 7,945 (0,58), 8,147 (2,92), 8,646 (4,33), 8,678 (0,41).

Ví dụ 583

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 3)



(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 8 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 311 mg được hòa tan trong 5 ml etanol/axetonitril (1:1); thể tích nạp: 0,1 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (7:3); tốc độ dòng: 40 ml/phút; nhiệt độ 35°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 4 đồng phân không đối quang chính được phân tách. (82 mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2), được rửa giải đầu tiên, 46,7 mg chất đồng phân 3, mà được rửa giải thứ hai, và 39,4 mg chất đồng phân 4, được rửa giải cuối cùng)

Chất đồng phân 3:

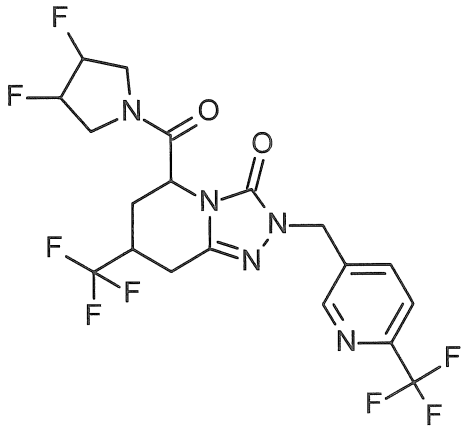
HPLC phân tích bất đối: R_t = 2,63 phút, d.e. = 99% [cột: Daicel Chiralpak® IA-3, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol (1:1); tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,84), -0,008 (6,67), 0,008 (6,52), 0,146 (0,70), 1,100 (0,43), 1,243 (3,42), 1,258 (3,30), 1,273 (2,09), 2,163 (0,64), 2,198 (1,62), 2,214 (1,45), 2,228 (1,77), 2,256 (2,75), 2,291 (1,16), 2,327 (1,57), 2,366 (1,16), 2,669 (1,88), 2,700 (1,71), 2,709 (1,19), 2,729 (2,70), 2,739 (2,26), 2,768 (2,75), 2,911 (1,01), 2,974 (2,41), 3,012 (1,65), 3,023 (1,36), 3,675 (2,52), 3,711 (0,52), 3,752 (4,38), 3,947 (0,90), 3,980 (1,10), 4,050 (0,81), 4,083 (1,10), 4,190 (1,71), 4,223 (1,39), 4,255 (1,80), 4,288 (1,19), 5,051 (15,10), 5,105 (3,13), 5,117 (2,84), 5,323 (1,16), 5,439 (2,29), 5,549 (1,13), 7,919 (16,00), 7,923 (15,77), 8,645 (5,74).

Ví dụ 584

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 4)



(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-Diflopyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 8 chất đồng phân) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối [chuẩn bị mẫu: 311 mg được hòa tan trong 5 ml etanol/axetonitril (1:1); thể tích nạp: 0,1 ml; cột: Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm, 250 x 20 mm; rửa giải: n-heptan/etanol (7:3); tốc độ dòng: 40 ml/phút; nhiệt độ 35°C; Phát hiện UV: 220 nm]. Sau khi phân tách, 4 đồng phân không đối quang chính được phân tách. (82 mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2), được rửa giải đầu tiên, 46,7 mg chất đồng phân 3, mà được rửa giải thứ hai, và 39,4 mg chất đồng phân 4, được rửa giải cuối cùng)

Chất đồng phân 4:

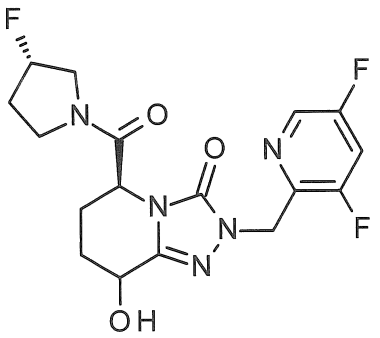
HPLC phân tích bất đối: R_t = 3,25 phút, d.e. = 96,7% [cột: Daicel Chiralpak® IA-3, 50 x 4,6 mm; rửa giải: i-hexan/etanol (1:1); tốc độ dòng: 1 ml/phút; Phát hiện UV: 220 nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; MS (ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,148 (0,80), -0,008 (5,80), 0,008 (5,01), 0,146 (0,89), 1,243 (4,40), 1,259 (4,16), 1,273 (2,95), 2,224 (3,88), 2,327 (1,96), 2,367 (1,68), 2,670 (2,85), 2,710 (1,82), 2,726 (2,15), 2,736 (2,95), 2,767 (1,73), 2,986 (2,95), 3,022 (2,11), 3,626 (1,50), 3,728 (1,22), 3,755 (1,96), 3,791 (1,08), 3,823 (1,96), 3,860 (1,08), 3,993 (1,22), 4,094 (2,71), 4,125 (1,22), 4,155 (1,92), 4,190 (1,03), 4,983 (2,99), 5,045 (7,77), 5,051 (8,05), 5,322 (1,08), 5,456 (1,73), 5,589 (1,12), 7,919 (16,00), 7,923 (15,20), 8,645 (5,80).

Ví dụ 585

(5S,8SR)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



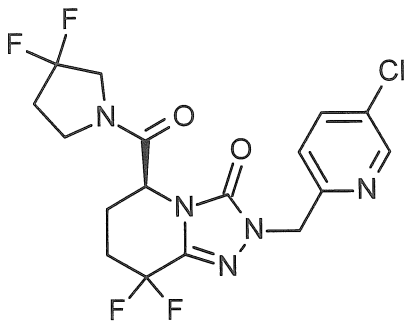
(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (46,0 mg, 121 µmol) và xeri(IV) sulphat (240 mg, 724 µmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (160 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (160 µl, 3,0 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Xeri(IV) sulphate (240 mg, 724 µmol) và (160 µl, 3,0 mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 1N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phenomenex, 5µm silica gel, 21,2mm x 100mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 4,40 mg (9% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,735 (4,24), 2,100 (3,29), 2,327 (11,14), 2,366 (8,63), 2,669 (9,73), 2,709 (6,27), 3,636 (5,65), 3,751 (4,08), 3,770 (4,08), 3,860 (5,33), 4,485 (7,84), 4,717 (3,29), 4,772 (3,92), 4,931 (4,08), 4,971 (10,04), 5,015 (7,53), 5,056 (3,76), 5,256 (2,82), 5,383 (4,86), 5,743 (10,82), 5,755 (11,29), 7,945 (4,55), 7,964 (7,53), 7,993 (3,92), 8,479 (16,00).

Ví dụ 586

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



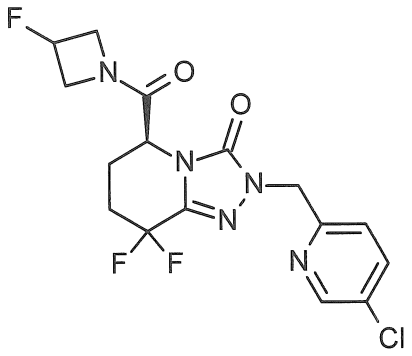
(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (79,4 mg, độ tinh khiết 88%, 170 µmol) đầu tiên được nạp vào bình teflon trong argon trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (67 µl, 510 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha nước được chiết bốn lần bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 53,6 mg (72% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,51 phút; MS (ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,120 (1,43), -0,007 (16,00), 0,006 (9,20), 0,116 (1,20), 2,292 (2,63), 2,340 (1,37), 2,358 (2,34), 2,361 (2,74), 2,365 (2,23), 2,440 (2,40), 2,518 (1,89), 2,522 (1,49), 2,566 (1,14), 2,580 (0,86), 2,593 (0,63), 2,631 (1,43), 2,635 (1,94), 2,639 (1,31), 3,563 (2,29), 3,578 (3,77), 3,593 (2,17), 3,705 (1,14), 3,732 (1,26), 3,766 (0,69), 3,792 (1,37), 3,818 (1,20), 3,825 (1,03), 3,831 (0,97), 3,846 (1,66), 3,861 (0,69), 3,893 (0,69), 3,908 (1,54), 3,923 (0,86), 3,929 (0,97), 3,944 (0,40), 4,027 (0,40), 4,050 (0,86), 4,061 (0,46), 4,072 (0,57), 4,085 (0,69), 4,107 (0,46), 4,159 (0,51), 4,183 (0,69), 4,203 (0,74), 4,961 (1,71), 5,036 (2,40), 5,047 (1,37), 5,068 (6,91), 5,078 (10,06), 5,110 (1,49), 7,284 (5,09), 7,301 (5,37), 7,953 (5,37), 7,958 (5,26), 7,970 (4,97), 7,975 (5,03), 8,590 (6,57), 8,594 (6,34).

Ví dụ 587

(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-8,8-diflo-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



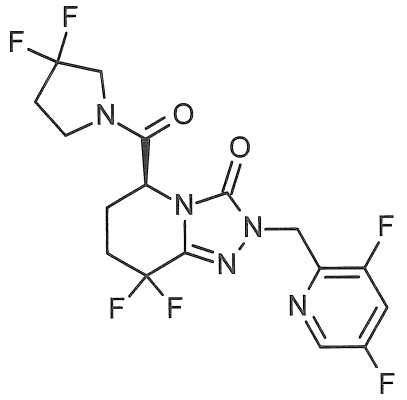
(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (37,1 mg, độ tinh khiết 63%, 61,5 µmol) đầu tiên được nạp vào argon trong diclometan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (39 µl, 290 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với nước và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 12,4 mg (48% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,33 phút; MS (ESIpos): m /z = 402 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,120 (1,40), -0,007 (15,46), 0,006 (8,74), 0,117 (1,13), 1,058 (0,72), 1,067 (0,90), 1,072 (1,35), 1,087 (0,77), 1,097 (0,81), 1,104 (0,77), 1,112 (1,26), 1,119 (1,35), 1,126 (1,13), 1,133 (0,95), 1,165 (0,68), 1,179 (0,86), 1,190 (0,86), 1,273 (1,62), 1,345 (0,41), 2,224 (2,07), 2,237 (2,07), 2,303 (3,38), 2,312 (3,29), 2,358 (3,06), 2,361 (3,65), 2,365 (2,66), 2,405 (1,31), 2,428 (2,57), 2,518 (1,94), 2,522 (1,22), 2,631 (1,76), 2,635 (2,52), 2,639 (1,67), 3,313 (10,05), 3,955 (1,58), 3,978 (1,80), 4,003 (1,53), 4,026 (1,58), 4,201 (0,81), 4,216 (0,86), 4,227 (0,77), 4,248 (1,53), 4,260 (1,53), 4,272 (1,40), 4,283 (1,31), 4,302 (0,90), 4,315 (0,77), 4,328 (0,68), 4,360 (0,95), 4,381 (1,76), 4,403 (1,76), 4,430 (1,85), 4,451 (1,04), 4,574 (0,77), 4,589 (0,90), 4,618 (0,81), 4,642 (1,31), 4,654 (1,26), 4,682 (0,90), 4,698 (0,86), 4,705 (0,86), 4,727 (3,43), 4,735 (6,58), 5,040 (1,31), 5,071 (16,00), 5,080 (7,53), 5,112 (0,86), 5,373 (1,13), 5,429 (1,13), 5,487 (1,13), 5,537 (0,99), 5,543 (1,08), 7,292 (7,12), 7,309 (7,44), 7,953 (4,91), 7,956 (4,96), 7,970 (4,64), 7,973 (4,60), 8,288 (15,95), 8,583 (5,09), 8,589 (7,35), 8,595 (4,60).

Ví dụ 588

(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



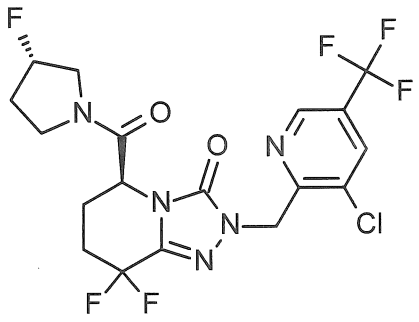
(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (67,3 mg, 163 µmol) đầu tiên được nạp vào argon trong diclometan (7 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (86 µl, 650 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Dietylamino lưu huỳnh triflorit (86 µl, 650 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient axetonitril/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và được hòa tan trong etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước axit clohydric 1N và nước, được làm khô qua natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. 13,6 mg (19% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,42 phút; MS (ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (2,27), 0,008 (12,80), 1,348 (3,47), 1,504 (5,73), 1,908 (2,27), 2,271 (6,53), 2,327 (7,60), 2,366 (6,13), 2,670 (4,40), 2,710 (4,93), 3,553 (5,33), 3,573 (8,67), 3,591 (4,53), 3,694 (3,07), 3,729 (3,47), 3,783 (4,00), 3,814 (4,27), 3,900 (4,00), 4,035 (2,00), 4,197 (2,00), 4,950 (4,40), 5,028 (3,73), 5,076 (2,27), 5,117 (12,40), 5,133 (12,27), 5,169 (2,67), 7,969 (4,67), 7,975 (4,80), 7,999 (6,40), 8,015 (4,40), 8,484 (16,00), 8,490 (15,07).

Ví dụ 589

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-8,8-diflo-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



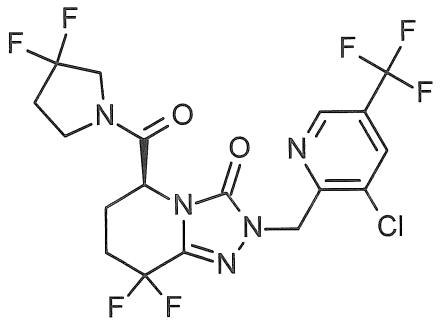
(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (75,0 mg, 162 µmol) đầu tiên được nạp vào bình teflon trong argon trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (110 µl, 810 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa sau đó được thêm vào và pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 55,5 mg (71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,88 phút; MS (ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,66), -0,008 (4,35), 0,008 (3,90), 0,147 (0,51), 1,168 (0,96), 1,185 (1,97), 1,203 (0,91), 1,292 (0,86), 1,310 (1,87), 1,328 (0,81), 2,012 (0,46), 2,117 (1,57), 2,150 (1,92), 2,251 (1,57), 2,282 (2,38), 2,332 (4,56), 2,346 (3,09), 2,366 (3,80), 2,407 (1,37), 2,447 (1,82), 2,524 (4,86), 2,670 (1,77), 2,710 (1,77), 3,349 (1,62), 3,394 (1,11), 3,421 (1,11), 3,483 (0,91), 3,519 (1,11), 3,614 (0,76), 3,639 (3,44), 3,667 (3,49), 3,696 (2,28), 3,732 (1,06), 3,755 (1,52), 3,777 (2,43), 3,799 (2,13), 3,823 (1,47), 3,887 (3,04), 3,900 (1,06), 3,910 (0,96), 3,918 (1,06), 4,925 (2,13), 4,984 (2,63), 5,274 (1,82), 5,299 (16,00), 5,348 (0,76), 5,406 (2,03), 5,527 (1,16), 8,531 (7,49), 8,916 (7,59).

Ví dụ 590

(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



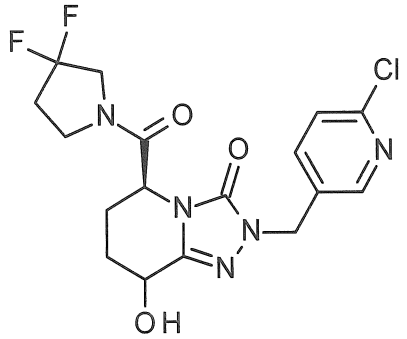
(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,8(2H,5H)-dion (65,0 mg, độ tinh khiết 48%, 65,0 µmol) đầu tiên được nạp vào bình teflon trong argon trong diclometan (2,0 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dietylamino lưu huỳnh triflorit (26 µl, 200 µmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Dietylamino lưu huỳnh triflorit (26 µl, 200 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Dietylamino lưu huỳnh triflorit (86 µl, 650 µmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm. Dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa sau đó được thêm vào và pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Phương pháp 14). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 4,00 mg (12% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,76 phút; MS (ESIpos): m /z = 502 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (16,00), 0,146 (3,40), 2,327 (13,00), 2,366 (8,00), 2,669 (12,60), 2,710 (6,60), 3,576 (4,00), 5,305 (13,80), 8,531 (6,80), 8,915 (5,60).

Ví dụ 591

(5S,8RS)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

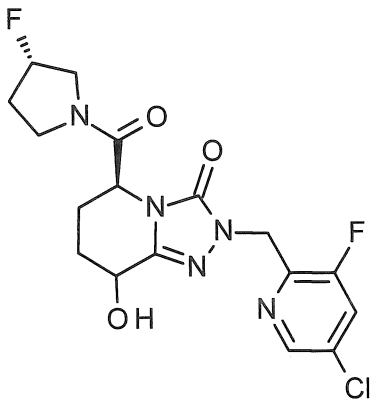


(5S)-2-[(6-Clopyridin-3-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (100 mg, 244 µmol) và xeri(IV) sulphat (486 mg, 1,46 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (330 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (330 µl, 6,1 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 66,9 mg (độ tinh khiết 90%, 60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

Ví dụ 592

(5S,8RS)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



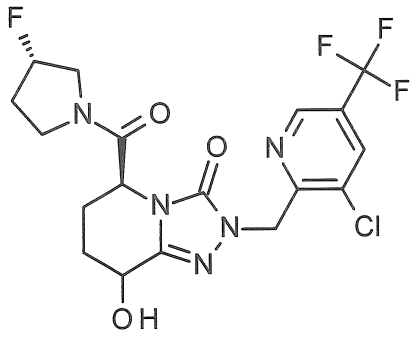
(5S)-2-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (95,7 mg, 229 µmol) và xeri(IV) sulphat (456 mg, 1,37 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (310 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (310 µl, 5,7 mmol) được thêm vào và hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 51,7 mg (độ tinh khiết 86%, 47% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,74 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

Ví dụ 593

(5S,8RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (685 mg, 1,53 mmol) và xeri(IV) sulphat (3,05 g, 9,18 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (2,0 ml, 38 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 30mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 93,8 mg (13% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

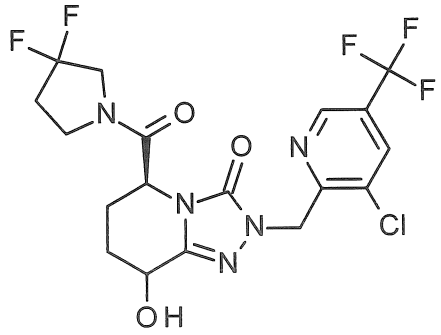
LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,95), -0,008 (11,35), 1,747 (4,47), 1,844 (3,91), 2,136 (3,53), 2,268 (3,44), 2,328 (4,00), 2,365 (5,86), 2,669 (3,26), 2,710 (3,81), 3,485 (2,05), 3,613 (4,09), 3,639 (5,30), 3,655 (5,02), 3,755 (4,00), 3,865 (4,84),

4,502 (7,53), 4,512 (7,26), 4,727 (3,35), 4,783 (4,00), 4,794 (3,72), 5,117 (3,44), 5,156 (15,35), 5,171 (8,47), 5,180 (10,33), 5,221 (3,07), 5,256 (3,35), 5,381 (4,56), 5,513 (2,51), 5,748 (10,05), 5,760 (10,05), 6,606 (1,49), 8,501 (16,00), 8,915 (14,88).

Ví dụ 594

(5S,8RS)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5S)-2-{[3-Clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (630 mg, độ tinh khiết 95%, 1,28 mmol) và xeri(IV) sulphate (2,56 g, 7,71 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (1,7 ml, 32 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 20 giờ. Additional nước axit sulphuric 1N (1,7 ml, 32 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế thông qua HPLC điều chế (Chromatorex C18, 10µm, 125mm x 40mm; rửa giải: gradient (axetonitril/nước với 0,1% axit formic)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm, và 58,7 mg (9% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

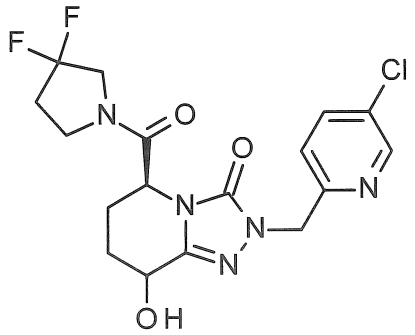
LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,45), -0,008 (10,12), 0,008 (9,85), 1,424 (2,44), 1,445 (1,90), 1,742 (3,98), 1,815 (3,07), 1,898 (2,80), 2,132 (2,26), 2,327 (4,43), 2,366 (5,06), 2,405 (3,25), 2,669 (2,89), 2,709 (3,34), 3,521 (4,16), 3,540 (7,32), 3,560 (4,34), 3,658 (2,44), 3,692 (2,53), 3,725 (2,71), 3,758 (2,89), 3,791 (4,07), 3,819 (3,07), 3,916 (3,07), 3,996 (1,81), 4,188 (2,17), 4,212 (1,90), 4,501 (6,51), 4,797 (3,07),

4,807 (2,98), 4,884 (2,98), 5,123 (2,26), 5,163 (15,82), 5,176 (16,00), 5,217 (2,62), 5,763 (11,30), 5,775 (11,39), 8,505 (14,73), 8,914 (13,02).

Ví dụ 595

(5S,8RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

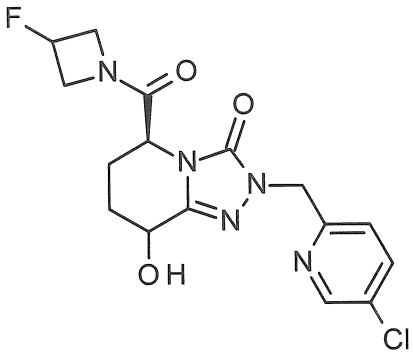


(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (174 mg, độ tinh khiết 74%, 324 µmol) và xeri(IV) sulphate (645 mg, 1,94 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (430 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (430 µl, 8,1 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 103 mg (độ tinh khiết 85%, 65% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,82 phút; MS (ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

Ví dụ 596

(5S,8RS)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)

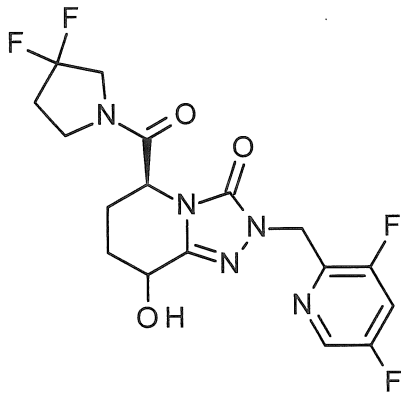


(5S)-2-[(5-Clopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3-floazetidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (166 mg, độ tinh khiết 98%, 445 µmol) và xeri(IV) sulphate (887 mg, 2,67 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (590 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (590 µl, 11 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Huyền phù được lọc và dịch lọc được chiết ba lần với diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô qua natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 48,1 mg (độ tinh khiết 84%, 24% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,83 phút; MS (ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

<u>Ví dụ 597</u>

(5S,8RS)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; 2 chất đồng phân)



(5S)-2-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (226 mg, 567 µmol) và xeri(IV) sulphat (1,13 g, 3,40 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (770 µl) ở nhiệt độ phòng. Sau

đó, dung dịch nước axit sulphuric 1N (770 µl, 770 µmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Pha nước được chiết ba lần với etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được lọc, và dịch lọc được cô đặc. 116 mg (49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,91 phút; MS (ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,097 (3,87), 1,110 (1,22), 1,135 (4,05), 1,157 (1,27), 1,175 (2,34), 1,193 (1,34), 1,227 (16,00), 1,736 (6,08), 1,768 (0,64), 1,797 (0,65), 1,845 (0,62), 1,858 (0,55), 1,880 (1,03), 1,892 (0,81), 1,939 (0,47), 1,959 (0,47), 1,988 (4,06), 2,328 (0,69), 2,359 (0,53), 2,378 (0,68), 2,407 (0,68), 2,425 (0,68), 2,448 (0,57), 2,570 (0,72), 2,589 (0,50), 3,518 (0,78), 3,538 (1,26), 3,559 (0,77), 3,653 (0,55), 3,687 (0,65), 3,722 (0,49), 3,758 (0,71), 3,790 (0,95), 3,812 (0,72), 3,914 (0,65), 3,940 (0,50), 3,991 (0,42), 4,002 (0,53), 4,021 (1,25), 4,038 (1,17), 4,056 (0,42), 4,186 (0,45), 4,388 (1,59), 4,486 (1,30), 4,495 (1,21), 4,776 (0,62), 4,786 (0,63), 4,853 (0,63), 4,863 (0,64), 4,940 (0,71), 4,978 (2,02), 5,018 (2,18), 5,056 (0,84), 5,280 (0,84), 5,294 (0,72), 5,757 (2,51), 5,769 (2,47), 5,780 (0,44), 5,794 (0,41), 7,940 (0,81), 7,945 (0,83), 7,964 (1,33), 7,968 (1,37), 7,987 (0,86), 7,993 (0,84), 8,446 (0,74), 8,452 (0,75), 8,477 (3,04), 8,483 (2,64).

B. Đánh giá hiệu lực dược lý

Hoạt tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế có thể được minh chứng bằng các nghiên cứu in vitro và in vivo, mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Các ví dụ ứng dụng sau đây mô tả hoạt động sinh học của các hợp chất theo sáng chế, mà không giới hạn sáng chế ở những ví dụ này.

Chữ viết tắt:

ATP	adenosin triphosphat
COPD	bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
LPS	lipopolysacarit
PGP	prolin-glyxin-prolin
Poly(I:C)	axit polyinosinic-polyxytidylic

B-1 thử nghiệm sinh hóa prolyl endopeptidaza của người (PREP) để nhận diện chất ức chế hoạt tính PREP sử dụng chất nền đánh dấu huỳnh quang

Nguyên lý của thử nghiệm:

Việc chuyển hóa enzym của chất nền peptit huỳnh quang được quan sát trên cơ sở cường độ huỳnh quang. Hoạt tính của enzym được xác định bằng cách xác định độ nghiêng ban đầu của sự tăng huỳnh quang. Hợp chất ức chế PREP được xác định trên cơ sở độ giảm của độ nghiêng ban đầu so với hỗn hợp phản ứng không có hợp chất thử nghiệm.

Xác định hoạt tính:

Các giá trị IC_{50} được xác định bằng cách dựng đồ thị phần trăm hoạt tính PREP theo nồng độ của hợp chất thử nghiệm bằng phép nội suy.

Mô tả thử nghiệm:

Thêm vào prolyl endopeptidaza tái tổ hợp chiều dài đầy đủ của người (PREP, R&D-Systems, 4308-SE; nồng độ cuối, ví dụ, 0,4 nM, thể tích: 25 µl) trong đệm phản ứng (50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 150 mM NaCl; 0,13% BSA, 5 mM EDTA, 3 mM GSH, 0,005% Brij-35) hợp chất thử nghiệm (trong DMSO, trong khoảng nồng độ cuối cùng thích hợp từ 1 nM đến 30 µM, thể tích: 1 µl) trong giếng của đĩa vi chuẩn độ 384 giếng. Phản ứng được bắt đầu bằng cách thêm chất nền Z-Gly-Pro-AMC (nồng độ cuối 50 µM; Z = carboxybenzyl; AMC = 7-amino-4-metylcoumarin, thể tích: 25 µl). Tiến trình phản ứng PREP được quan sát bằng cách đo cường độ huỳnh quang trong máy quang phổ trắc quang đĩa Tecan SAFIRE II ở 32°C trong thời gian 60 phút (bước sóng kích thích: 360 nm, bước sóng bức xạ: 465 nm).

Bảng B-1 dưới đây liệt kê các trị số IC_{50} thu được từ thử nghiệm prolyl endopeptidaza của người cho các ví dụ thực hiện của sáng chế (một số kết quả là trị số trung bình từ việc xác định nhiều cá thể độc lập):

Bảng B-1

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
1	1,75E-09
2	1,54E-08
3	6,00E-09
4	2,20E-09
5	8,00E-09
6	1,20E-07
7	8,00E-09
8	9,90E-10
9	3,90E-08

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
10	2,40E-08
11	7,00E-10
12	9,95E-08
13	5,40E-09
14	3,00E-10
15	8,40E-09
16	2,20E-09
17	1,20E-09
18	5,75E-10

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
19	5,70E-10
20	1,50E-09
21	6,90E-09
22	4,20E-08
23	4,95E-09
24	4,90E-09
25	7,60E-10
26	7,30E-10
27	1,28E-09
28	2,40E-08
29	1,20E-09
30	1,60E-09
31	2,90E-09
32	1,48E-09
33	7,70E-09
34	7,50E-09
35	1,50E-08
36	3,65E-09
37	8,30E-10
38	1,00E-09
39	5,50E-10
40	5,20E-09
41	1,30E-08
42	1,45E-09
43	1,90E-09
44	2,10E-09
45	1,60E-09
46	9,50E-10
47	1,60E-09
48	5,00E-09
49	1,75E-09
50	1,20E-08
51	8,90E-10
52	4,60E-09
53	7,10E-10
54	1,30E-09
55	1,40E-09
56	5,60E-09
57	4,10E-09
58	4,00E-09
59	1,22E-08
60	1,85E-08
61	1,60E-08
62	2,00E-09

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
63	7,40E-10
64	9,40E-10
65	1,85E-09
66	3,80E-10
67	8,70E-09
68	3,90E-09
69	2,10E-07
70	1,10E-08
71	7,10E-10
72	8,30E-10
73	1,50E-09
74	4,75E-09
75	1,10E-09
76	3,80E-10
77	4,80E-09
78	6,00E-09
79	6,70E-09
80	1,60E-08
81	8,40E-10
82	1,75E-09
83	2,10E-09
84	5,70E-09
85	2,10E-09
86	1,00E-09
87	1,17E-09
88	2,70E-10
89	1,30E-09
90	9,80E-09
91	2,30E-09
92	3,00E-09
93	6,00E-09
94	5,70E-08
95	9,00E-09
96	7,40E-09
97	6,50E-09
98	2,57E-07
99	1,27E-08
100	7,90E-09
101	3,05E-09
102	2,50E-10
103	1,60E-10
104	4,60E-10
105	1,05E-08
106	1,70E-09

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
107	2,10E-09
108	1,50E-10
109	2,10E-10
110	3,20E-10
111	4,10E-10
112	1,59E-09
113	4,20E-10
114	1,95E-09
115	1,10E-09
116	3,00E-09
117	3,15E-09
118	5,60E-09
119	1,40E-09
120	9,60E-09
121	4,30E-09
122	1,02E-08
123	1,20E-08
124	1,40E-08
125	2,50E-08
126	2,84E-08
127	4,35E-08
128	4,60E-08
129	1,00E-08
130	5,05E-08
131	1,07E-07
132	1,41E-07
133	1,45E-07
134	7,90E-08
135	3,45E-08
136	1,17E-09
137	1,30E-07
138	1,00E-09
139	8,70E-10
140	1,60E-08
141	8,30E-10
142	2,55E-09
143	1,31E-08
144	1,70E-09
145	1,27E-08
146	9,30E-10
147	7,00E-08
148	2,13E-08
149	2,50E-09
150	5,80E-10

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
151	2,60E-10
152	3,80E-08
153	3,60E-08
154	7,90E-07
155	2,10E-07
156	6,90E-08
157	1,30E-09
158	8,90E-09
159	1,60E-08
160	3,20E-08
161	3,70E-08
162	1,30E-07
163	2,80E-09
164	3,70E-09
165	8,90E-10
166	2,20E-08
167	5,65E-08
168	4,10E-09
169	3,15E-08
170	9,00E-08
171	6,30E-09
172	6,30E-09
173	5,85E-09
174	1,15E-09
175	7,00E-09
176	4,45E-07
177	6,90E-09
178	1,30E-09
179	6,00E-07
180	3,20E-09
181	2,48E-08
182	3,75E-08
183	1,09E-07
184	4,50E-09
185	3,70E-10
186	1,25E-09
187	1,02E-07
188	9,10E-11
189	3,40E-08
190	1,30E-10
191	2,80E-09
192	3,20E-10
193	4,20E-10
194	3,75E-10

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
195	6,90E-10
196	4,00E-10
197	2,35E-07
198	1,03E-09
199	5,90E-08
200	4,55E-07
201	5,45E-09
202	1,90E-08
203	8,20E-10
204	3,20E-07
205	1,00E-08
206	1,20E-09
207	4,20E-09
208	1,50E-08
209	5,50E-09
210	2,70E-10
211	1,50E-10
212	4,10E-11
213	7,70E-10
214	2,00E-10
215	5,30E-10
216	5,60E-10
217	1,20E-9
218	3,30E-9
219	7,30E-9
220	1,50E-09
221	9,80E-07
222	1,10E-09
223	4,15E-10
224	5,60E-10
225	2,30E-10
226	3,60E-09
227	2,40E-08
228	2,20E-09
229	3,40E-10
230	2,30E-09
231	4,80E-08
232	4,00E-07
233	2,03E-07
234	1,20E-07
235	6,80E-09
236	1,40E-09
237	9,40E-10
238	7,30E-08

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
239	1,12E-08
240	4,20E-09
241	5,80E-09
242	2,00E-09
243	6,23E-10
244	1,10E-08
245	6,90E-09
246	1,30E-09
247	9,10E-07
248	1,20E-08
249	8,30E-10
250	9,20E-10
251	3,40E-09
252	3,10E-09
253	1,20E-07
254	3,05E-08
255	1,51E-08
256	1,70E-09
257	5,95E-10
258	9,15E-08
259	1,70E-08
260	2,60E-09
261	1,00E-09
262	7,90E-07
263	2,80E-09
264	2,55E-09
265	1,30E-09
266	5,10E-09
267	2,30E-09
268	2,30E-08
269	4,20E-09
270	2,00E-09
271	1,10E-09
272	6,95E-10
273	7,60E-09
274	5,90E-09
275	1,15E-09
276	3,60E-09
278	3,30E-09
279	4,85E-10
280	3,80E-09
281	2,20E-09
282	1,50E-08
283	6,20E-09

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
284	3,00E-09
285	1,30E-09
286	9,85E-08
287	2,30E-08
288	1,60E-08
289	1,17E-07
290	8,20E-08
291	9,65E-08
292	3,70E-08
293	8,50E-08
294	2,00E-08
295	1,20E-08
296	1,80E-7
297	1,15E-07
298	2,40E-08
299	3,50E-09
300	1,90E-8
301	1,95E-08
302	4,95E-08
303	3,50E-08
304	3,50E-08
305	1,40E-08
306	2,15E-07
307	9,85E-08
308	1,25E-07
309	6,40E-08
310	1,50E-08
311	3,00E-08
312	8,90E-09
313	4,00E-09
314	1,40E-09
315	1,40E-09
316	2,60E-09
317	4,10E-10
318	5,18E-07
319	6,30E-10
320	6,90E-10
321	9,30E-10
322	9,40E-10
323	9,60E-10
324	1,20E-09
325	1,50E-09
326	1,50E-09
327	1,90E-09

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
328	4,10E-09
329	4,30E-09
330	4,90E-09
331	6,80E-10
332	3,90E-09
333	2,10E-09
334	2,95E-09
335	1,05E-09
336	6,60E-10
337	7,50E-09
338	1,50E-09
339	4,90E-10
340	4,80E-10
341	3,70E-09
342	1,75E-09
343	7,90E-09
344	5,30E-10
345	6,40E-09
346	4,20E-09
347	4,80E-09
348	3,80E-09
349	1,45E-09
350	3,50E-10
351	1,60E-09
352	3,20E-10
353	2,30E-09
354	1,90E-08
355	1,30E-09
356	3,00E-10
357	4,30E-10
358	6,80E-11
359	1,10E-09
360	8,10E-10
361	1,20E-09
362	1,35E-09
363	2,30E-09
364	2,90E-08
365	2,30E-09
366	2,10E-09
367	4,25E-10
368	9,00E-09
369	1,30E-08
370	1,00E-09
371	1,20E-09

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
372	1,30E-09
373	1,35E-07
374	5,15E-08
375	2,60E-09
376	4,10E-10
377	6,86E-09
378	2,60E-09
379	2,50E-09
380	2,10E-09
381	5,50E-09
382	5,90E-09
383	8,55E-09
384	1,10E-08
385	1,80E-09
386	9,40E-10
387	3,40E-09
388	5,75E-10
389	1,45E-09
390	1,35E-08
391	8,65E-09
392	4,60E-10
393	1,40E-09
394	2,80E-08
395	1,60E-09
396	6,00E-09
397	6,90E-09
398	1,19E-09
399	1,55E-09
400	4,55E-10
401	3,40E-09
402	2,70E-09
403	1,89E-07
404	2,33E-09
405	2,25E-10
406	3,60E-09
407	1,35E-09
408	4,60E-10
409	1,40E-08
410	7,70E-09
411	2,50E-09
412	3,00E-09
413	1,90E-09
414	7,90E-10
415	5,40E-09

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
416	3,40E-09
417	1,80E-08
418	2,24E-09
419	8,80E-10
420	1,70E-09
421	9,10E-10
422	6,30E-10
423	1,85E-09
424	3,80E-10
425	3,50E-08
426	6,93E-09
427	1,10E-09
428	5,30E-08
429	3,70E-09
430	1,10E-09
431	9,95E-10
432	1,30E-10
433	3,10E-09
434	2,40E-09
435	2,65E-09
436	4,70E-09
437	7,10E-09
438	1,68E-09
439	2,20E-09
440	7,15E-10
441	2,00E-09
442	1,00E-09
443	6,10E-10
444	1,90E-10
445	7,60E-10
446	7,30E-10
447	1,40E-09
448	6,15E-10
449	5,55E-09
450	1,10E-09
451	1,10E-09
452	1,30E-09
453	3,75E-10
454	6,30E-11
455	7,70E-10
456	2,70E-10
457	1,32E-09
458	5,10E-10
459	2,00E-10

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
460	1,70E-10
461	6,25E-10
462	2,85E-10
463	2,25E-10
464	5,10E-10
465	2,10E-09
466	4,10E-10
467	4,90E-10
468	1,40E-09
469	7,95E-10
470	8,20E-10
471	4,25E-10
472	2,45E-10
473	1,70E-10
474	3,60E-10
475	3,30E-10
476	7,80E-10
477	2,10E-10
478	2,65E-09
479	2,50E-08
480	5,20E-10
481	2,75E-08
482	2,80E-09
483	2,10E-09
484	2,95E-10
485	4,30E-09
486	4,65E-10
487	7,25E-10
488	1,50E-10
489	1,10E-10
490	3,80E-10
491	4,40E-10
492	5,20E-10
493	3,20E-10
494	9,10E-10
495	1,65E-08
496	1,80E-08
497	1,80E-10
498	4,40E-10
499	1,10E-07
500	5,15E-09
501	2,55E-08
502	4,10E-09
503	2,00E-09

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
504	1,80E-09
505	1,40E-09
506	1,20E-09
507	9,40E-10
508	9,10E-10
509	7,00E-10
510	5,35E-10
511	3,65E-10
512	1,50E-10
513	1,30E-10
514	6,10E-11
515	5,90E-10
516	4,20E-09
517	9,50E-10
518	1,50E-08
519	1,40E-09
520	1,70E-09
521	4,40E-10
522	1,50E-09
523	2,85E-08
524	2,90E-09
525	1,52E-08
526	3,80E-10
527	1,20E-09
528	7,20E-10
529	9,60E-10
530	2,20E-10
531	3,00E-09
532	3,40E-08
533	4,40E-10
534	1,23E-09
535	5,10E-09
536	9,60E-09
537	8,80E-09
538	8,20E-10
539	8,50E-10
540	2,70E-08
541	6,30E-08
542	9,40E-08
543	3,35E-08
544	4,40E-09
545	6,70E-10
546	5,70E-10
547	4,30E-10

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
548	3,10E-8
549	3,60E-8
550	1,80E-8
551	4,80E-7
552	6,40E-9
553	5,75E-7
554	1,00E-8
555	5,40E-10
556	6,30E-10
557	3,20E-9
558	1,90E-9
559	3,50E-8
560	4,30E-10
561	3,70E-10
562	1,33E-9
563	3,30E-10
564	4,40E-9
565	1,50E-9
566	4,10E-9
567	2,70E-9
568	6,20E-10
569	8,50E-10

Ví dụ số	Prolyl endopeptidaza (của người) IC_{50} [mol/l]
570	5,70E-10
571	1,10E-9
572	1,40E-9
573	5,90E-9
574	5,20E-9
575	7,40E-9
576	8,70E-9
577	5,90E-10
578	2,30E-9
579	1,10E-9
580	4,30E-10
581	3,00E-10
582	1,40E-7
583	9,70E-7
584	5,00E-8
585	4,30E-10
586	1,40E-8
587	6,40E-9
588	1,80E-8
589	3,50E-10
590	3,90E-9

B-2 Thử nghiệm sinh hóa prolyl endopeptidaza (PREP) của chuột

Xác định hoạt tính:

Các giá trị IC_{50} được xác định bằng cách dựng đồ thị phần trăm hoạt tính PREP theo nồng độ của hợp chất thử nghiệm bằng phép nội suy.

Chuẩn bị dịch đồng thể não chuột nhắt :

Não chuột nhắt từ chuột nhắt BalbC với lượng 0,8 ml của hỗn hợp 100mM natri phosphat (pH 7,0) và 3 mM dithiothreitol được đồng nhất 4x25 giây trong thiết bị OmniBead Ruptor. Dịch đồng nhất thu được được ly tâm ở 13 000 vòng/phút và 4°C trong 20 phút. Dịch nổi phân ước được kết đông ở -80°C.

Mô tả thử nghiệm:

Dịch đồng nhất não chuột nhắt được pha loãng 1:100 trong đệm phản ứng (50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 150 mM NaCl; 0,13% BSA, 5 mM EDTA, 3 mM GSH, 0,005% Brij-35) và 25 µl dung dịch được đưa vào giếng của đĩa vi chuẩn độ 384 giếng. Hợp chất thử nghiệm (trong DMSO, trong khoảng nồng độ cuối thích hợp là, ví dụ, 1 nM đến 30 µM, thể tích:

1 µl) được thêm vào. Phản ứng được bắt đầu bằng cách thêm chất nền Z-Gly-Pro-AMC (nồng độ cuối 50 µM; Z = carboxybenzyl; AMC = 7-amino-4-metylcoumarin, thể tích: 25 µl). Tiến trình phản ứng PREP được quan sát bằng cách đo cường độ huỳnh quang trong máy quang phổ dạng đĩa ở 32°C trong thời gian, ví dụ, 60 phút (bước sóng kích thích: 360 nm, bước sóng bức xạ: 465 nm).

Bảng B-1 dưới đây liệt kê các trị số IC_{50} thu được từ thử nghiệm KDR và PDGFRβ cho các ví dụ thực hiện của sáng chế (một số kết quả là trị số trung bình từ mỗi xác định độc lập):

B-3 Hiệu lực của chất ức chế PREP ở chuột nhắt bị phơi nhiễm với khói thuốc lá

Sự thích hợp của các hợp chất theo sáng chế để điều trị/phòng ngừa các rối loạn đã nêu có thể được thấy trong mẫu động vật sau đây.

Vật liệu và phương pháp:

Chuột nhắt: chủng: BALB/C, nguồn gốc: Charles River Netherlands, giới tính: đực, tuổi: 8 đến 10 tuần, khối lượng: 25 g, n = 21.

Tá dược: Solutol, EtOH, nước (S: 40%, EtOH 10%, nước 50% (thể tích/thể tích))

Để dùng các chất ức chế PREP bằng ống thông, các chất này được hòa tan trong tá dược mô tả trên đây (c = 3750 µg/ml).

Chuột được chia thành ba nhóm, mỗi nhóm 7 con và được điều trị như sau:

Nhóm 1: không tiếp xúc khói thuốc (không khí môi trường), hai liều 200 µl tá dược mỗi ngày, không có thành phần hoạt tính

Nhóm 2: có tiếp xúc khói thuốc, hai liều 200 µl tá dược mỗi ngày, không có thành phần hoạt tính

Nhóm 3: có tiếp xúc khói thuốc, hai liều 200 µl tá dược mỗi ngày có có thành phần hoạt tính (30 mg/kg trong mỗi trường hợp)

Tiếp xúc khói thuốc:

Để tiếp xúc khói thuốc, động vật thuộc nhóm 2 và 3 (động vật nhóm 1 không tiếp xúc với khói thuốc và được giữ trong lồng) được đưa hai lần mỗi ngày vào phòng tiếp xúc có tổng thể tích là 52 lit được chia làm 16 lồng bằng lưới phân chia. Để tiếp xúc với khói thuốc, động vật được giữ trong các nhóm (7 động vật trong mỗi lồng), được đưa vào các lồng riêng của phòng tiếp xúc (7 động vật/lồng). Giữa hai lần tiếp xúc hàng ngày, có giai đoạn không có khói thuốc khoảng 5 giờ. Tổng cộng, động vật được tiếp xúc với khói

thuốc 5 ngày liên tiếp. Thuốc lá được đốt theo cặp. Dòng khói chính từ thuốc lá được đưa vào buồng tiếp xúc.

Việc tiếp xúc khói thuốc được thực hiện theo quy trình sau:

- Ngày 1: giai đoạn tạo khói thứ nhất: 2 × 2 điếu thuốc lá, giai đoạn tạo khói thứ hai: 3 × 2 điếu thuốc lá
- Ngày 2: giai đoạn tạo khói thứ nhất: 4 × 2 điếu thuốc lá, giai đoạn tạo khói thứ hai: 5 × 2 điếu thuốc lá
- Ngày 3: giai đoạn tạo khói thứ nhất: 6 × 2 điếu thuốc lá, giai đoạn tạo khói thứ hai: 7 × 2 điếu thuốc lá
- Ngày 4 và 5: Giai đoạn tạo khói lần thứ nhất và lần thứ hai: mỗi giai đoạn 7 × 2 điếu thuốc lá

Việc điều trị động vật bằng chất ức chế PREP hoặc tá dược được bắt đầu 15 phút trước giai đoạn tạo khói thuốc lần một vào ngày 1. Sau đó, động vật nhận hai liều hàng ngày chất ức chế PREP hoặc tá dược ở các khoảng cách là 8 giờ trong liều được mô tả trên đây.

Vào ngày 6, động vật được giết bằng cách cho dùng theo đường trong bụng 150 mg/kg pentobarbital (Euthesate®). Ống khí quản được bóc và rạch để chèn ống thông. Các ống thông này được sử dụng để làm sạch phổi bốn lần bằng muối sinh lý ở 37°C. Tế bào từ bốn phần trong mỗi dịch rửa phế nang phế quản qua ống thông (bronchoalveolar lavage fluid -BALF) được ly tâm ở 4°C ở 400 xg/5 phút. Sau đó, các pelet tế bào được kết hợp và được tạo huyền phù trong 150 µl nước muối sinh lý (4°C) trong mỗi trường hợp. Sau khi nhuộm với dung dịch Türk, tổng số tế bào được đếm bằng kính hiển vi quang học. Để định lượng các bạch cầu hạt trung tính (ngắn gọn là bạch cầu trung tính), các tế bào được đưa lên các lam kính hiển vi (Cytospin) và nhuộm bằng DiffQuick (Dade A.G., Düdingen, Switzerland). Cuối cùng, bạch cầu trung tính, đại thực bào và tế bào lympho được đếm và các phần tương ứng của số lượng tổng đã xác định được được tính toán. Để xác định nồng độ PGP trong BALF, 200 µl trong mỗi trường hợp từ dịch nổi từ phân đoạn BALF thứ nhất được trộn với bestatin (nồng độ cuối: 1 mM) và được lưu ở -20°C cho đến khi phân tích.

Định lượng PGP trong dịch rửa phế quản phế nang (BALF)

PGP được xác định bằng phương pháp của Hardison và các đồng tác giả. [Hardison et al., *J. Immunol.* 2009, 182:4423-4431] sử dụng thiết bị sau đây: ESI-LC-MS/MS

(Shimadzu HPLC, Columbia, MA, USA) với máy đo phổ khối Finnigan TSQ quantum discovery Max quadrupole kết hợp với ion hóa nhiệt phun điện tử (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, USA) và cột Atlantis dC18 (100 mm × 2,1 mm, dp = 3 µm, Waters Chromatography, Milford, MA, USA) hoặc cột nạp trước Atlantis (10 mm × 2,1 mm, dp = 3 µm, Waters).

B-4 Tinh chế, kết tinh và xác định cấu trúc tinh thể đơn của PREP (của lợn) trong phức hợp với các ví dụ 26, 108, 113, 157, 237, 358 và 454

Các chữ viết tắt:

GST = glutathione-S-transferaza

IPTG = isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside

OD600 = mật độ quang ở 600 nM

TRIS-HCl = tris(hydroxymetyl)aminometan hydroclorua

EDTA = axit etylenediaminetetraaxetic

DTT = dithiothreitol

PAGE = điện di trên gel polyacrylamit

TEV = virut khảm thuốc lá

SEC = sắc kí loại kích thước

FPLC = sắc kí protein lỏng nhanh

NaCl = natri clorua

PEG = polyetylen glycol

MES = axit 2-(N-morpholino)etansulphonic

DMSO = dimetyl sulphoxit

CCD = thiết bị ghép điện tích

4.1 Biểu hiện và tinh chế của PREP

Hệ biểu hiện:

Tạo vector biểu hiện E. coli để sản xuất GST-PREP (lợn) – số Uniprot P23687

Vector biểu hiện PREP (của lợn) được sử dụng (dựa trên pET-22b) mã hóa protein dung hợp bao gồm nhãn GST, attB1-5# (Gateway, Invitrogen), vị trí tách TEV, vùng PREP (của lợn) (1-710) và attB2-3#, (Gateway, Invitrogen).

Biểu hiện E. coli trong thiết bị phản ứng sinh học:

Chủng E. coli BL21 DE3 được biến náp với vector biểu hiện trên đây và chủng ổn định được tạo ra bằng cách chọn lọc với ampicillin. Chủng biến nạp này được sử dụng cho

biểu hiện trong thiết bị phản ứng sinh học 10 l (Sartorius). Các điều kiện để chạy thiết bị này là: Môi trường Circlegrow, ủ ở 17°C trong 16 giờ, cảm ứng với 500 µM IPTG ở OD600, 200 µg/ml ampicillin).

Tinh chế PREP (lợn):

Pelet E. coli từ 9 l môi trường thiết bị phản ứng sinh học được tạo huyền phù trong 200 ml đệm dung giải (50 mM TRIS-HCl pH 7,5; 150 mM NaCl; 5mM EDTA; 5mM DTT), 20 µl Benzonase (Roche) được thêm vào và sự phân giải được thực hiện trong thiết bị vi hóa lỏng (3 x 900 bar). Phần hòa tan của dịch sản phẩm thủy phân (ly tâm 100 000 x g 40 min, 4°C) được sử dụng để tinh chế bằng sắc kí tiếp.

Trong sắc kí ái lực sau đó, nền glutathione (Protino GST/4B) được ủ với phần sản phẩm thủy phân hòa tan, mà tạo ra sự liên kết của GST-PREP (của lợn) với nền, và được rửa bằng đệm dung giải (50 mM Tris HCl pH 7,5; 150 mM NaCl; 5mM EDTA; 5mM DTT) và đệm A (50 mM TRIS-HCl pH 7,5; 150 mM NaCl; 1mM EDTA; 1mM DTT). Sau đó, protein dung hợp GST-PREP (của lợn) được rửa giải bằng đệm B (50 mM Tris HCl pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 15 mM glutathione; 1 mM DTT). Các phần rửa giải được phân tích trong Coomassie/PAGE và các phân đoạn GST-PREP (của lợn) chứa đỉnh rửa giải được kết hợp. (Tạo ra 172 mg protein dung hợp từ 9 l môi trường nuôi cấy E. coli).

Để tách nhãn GST, việc ủ với proteaza TEV được thực hiện trong dung dịch trong quá trình thẩm tách. Cho mục đích này, GST-PREP (của lợn) được tinh chế (172 mg) được trộn với proteaza TEV (được tự sản xuất) với tỷ lệ TEV:protein dung hợp là 1:50 khối lượng/khối lượng và được thẩm tách trong hệ thẩm tách (SlideA-Lyzer ngưỡng 10 000 Da) đối với 2 x 2 lit đệm A (17 giờ, 6°C). Bằng Coomassie/PAGE, hỗn hợp tách được phân tích và chuyển hóa 90% được xác định.

Trong sắc kí cột ái lực với nền glutathione (Protino GST/4B), protein PREP (của lợn) (không có nhãn GST) được phân tách (110 mg) từ hỗn hợp tách trong chất rửa giải và được cô đặc bằng bộ siêu lọc (Amicon Ultra millipore ngưỡng 50 kDa) cho xử lý tiếp theo.

Sau đó, sắc kí loại kích thước được thực hiện nhằm phân tách phần monome của PREP (của lợn). Cho mục đích này, cột Superdex S200 26/60 (GE) với đệm SEC (50 mM Tris HCl pH 7,5; 150 mM NaCl; 1mM EDTA; 1mM DTT) được sử dụng. Các mẫu cuối cùng

được chia phần (1 ml), làm sốc lạnh trong nitơ lỏng và lưu ở -80°C. Đệm lưu: 50 mM Tris-Cl pH 7,5; 150 mM NaCl; 1mM EDTA.

Nồng độ cuối của PREP (của lợn): 3,24 mg/ml, 20 ml, 64,8 mg tổng cộng, tạo ra 7,2 mg/l từ 9 l môi trường nuôi cấy E. coli.

Để chuyển PREP (của lợn) từ đệm lưu trữ (xem trên đây) thành đệm kết tinh (10mM TRIS-HCl pH 7,5; 100mM NaCl), việc chuyển đệm được thực hiện bằng hệ FPLC với cột khử muối (ở 6°C) và cô đặc sau đó (bộ siêu lọc Millipore UFC 905096, ngưỡng 50 000 Da).

4.2 Tạo phức và kết tinh PREP (của lợn)

Protein PREP của lợn có mặt ở nồng độ ~34 mg/ml trong 10mM Tris ở pH = 7,5 và 100 mM NaCl. Dung dịch protein được trộn trong mỗi trường hợp với dung dịch DMSO của các hợp chất ví dụ, sao cho nồng độ cuối của các hợp chất ví dụ là 4 mM trong đệm protein. Dung dịch phức protein được ủ trong máy khuấy ở 4°C trong ít nhất 3 giờ và dung dịch sau đó được ly tâm trong 5 phút. Các tinh thể đơn có thể phân tích thu được ở 20°C với sự hỗ trợ của phương pháp giọt treo. Cho mục đích này, các thể tích bằng nhau của dung dịch protein và dung dịch chứa (13-15% PEG8000, 0,2 M magie axetat tetrahydrat, 0,1 M MES ở pH = 6,25) được chuyển bằng pipet và được trộn với hạt tinh thể PREP của lợn. Các tinh thể PREP của lợn thường được tạo qua đêm.

4.3 Thu thập và xử lý dữ liệu

Tinh thể đơn với hình dạng ngoài tốt được đưa trong thời gian rất ngắn vào dung dịch chứa 13-15% PEG8000, 0,2 M magie axetat tetrahydrat, 0,1 M MES ở pH = 6,25 và 20% glyxerol, và sau đó sốc lạnh trong nitơ lỏng. Các tinh thể của ví dụ [237, 108, 113] được phân tích trong máy phát Rigaku 007HF từ Rigaku ở 100 K và bước sóng 1,5418 Å. Dụng cụ dò được sử dụng là bộ đếm Pilatus 2K. Dữ liệu được xử lý với chương trình HKL3000. Các tinh thể của ví dụ [358, 474, 157, 026] được phân tích trên hệ Bruker Proteum ở 100 K và bước sóng 1,5148 Å. Dụng cụ dò được sử dụng là bộ đếm CCD. Dữ liệu được tích hợp với chương trình SAINT và quét bằng chương trình SADABS (cả hai thuộc gói phần mềm Bruker Proteum).

Các tinh thể được kết tinh trong nhóm không gian tà phương P2(1)2(1)2(1) với một phân tử trong đơn vị bất đối.

4.4 Xác định cấu trúc và lọc

Có thể phân giải cấu trúc của PREP (của lợn) bằng phương pháp thay thế phân tử với cấu trúc bên trong là mô hình tra cứu và chương trình MOLREP (gói phần mềm CCP4). Các ví dụ [xxx] được tạo là mô hình 3D với sự hỗ trợ của chương trình Discovery Studio, và file thông số được tạo với chương trình PRODRG. Các ví dụ được định vị thủ công với mật độ điện tử tương ứng và được tối thiểu hóa về mặt mật độ điện tử trong chương trình COOT. Việc lọc tiếp theo được thực hiện bằng công cụ lặp với chương trình REFMAC5,5 và COOT (cả hai là gói phần mềm CCP4). Thống kê dữ liệu và lọc cho tất cả các ví dụ được tóm tắt trong các bảng B2-8:

Bảng B-2-8: Các thống kê thu thập dữ liệu và lọc đối với PREP của lợn trong phức hợp với các ví dụ 237, 358, 454, 108, 113, 157 và 26.

Ví dụ	237
Bước sóng [Å]	1,5418
Độ phân giải [Å]	50,00-1,67
Phản xạ (giá trị quan sát/giá trị trung bình)	313006 / 91758
Mức độ hoàn thiện [%][a]	98,4 (94,5)
I/s[a]	43,3 (4,2)
R_{merge}[a,b]	0,042 (0,174)
Nhóm không gian	P2(1)2(1)2(1)
Các thông số tế bào [Å]	
a	70,844
b	99,754
c	111,326
R_{cryst}[c]	0,156
R_{free}[d]	0,194
Yếu tố nhiệt độ Wilson [Å²]	23,1
RMSD của bước sóng liên kết [Å][e]	0,03
RMSD của góc liên kết [°]	2,495

Ví dụ	358
Bước sóng [Å]	1,5418
Độ phân giải [Å]	74,17-1,72
Phản xạ (giá trị quan sát/giá trị trung bình)	585565 / 82393
Mức độ hoàn thiện [%][a]	97,4 (93,2)
I/s[a]	23.1 (2,4)
R_{merge}[a,b]	0,045 (0,419)
Nhóm không gian	P2(1)2(1)2(1)
Các thông số tế bào [Å]	
a	70,799
b	99,485
c	111,289

R_{cryst}[c]	0,177
R_{free}[d]	0,215
Yếu tố nhiệt độ Wilson [Å²]	29,4
RMSD của bước sóng liên kết [Å][e]	0,029
RMSD của góc liên kết [°]	2,41

Ví dụ	454
Bước sóng [Å]	1,5418
Độ phân giải [Å]	73,86 - 1,95
Phản xạ (giá trị quan sát/giá trị trung bình)	521863 / 56951
Mức độ hoàn thiện [%][a]	99,0 (94,4)
I/s[a]	21,1 (2,6)
R_{merge}[a,b]	0,061 (0,258)
Nhóm không gian	P2(1)2(1)2(1)
Các thông số tế bào [Å]	
a	70,662
b	98,967
c	110,958
R_{cryst}[c]	0,159
R_{free}[d]	0,207
Yếu tố nhiệt độ Wilson [Å²]	28,6
RMSD của bước sóng liên kết [Å][e]	0,024
RMSD của góc liên kết [°]	2,223

Ví dụ	108
Bước sóng [Å]	1,5418
Độ phân giải [Å]	74.88 - 2,20
Phản xạ (giá trị quan sát/giá trị trung bình)	186219 / 40375
Mức độ hoàn thiện [%][a]	96,9 (88,4)
I/s[a]	19,4 (2,9)
R_{merge}[a,b]	0,063 (0,299)
Nhóm không gian	P2(1)2(1)2(1)
Các thông số tế bào [Å]	
a	71,542
b	100,758
c	111,916
R_{cryst}[c]	0,199
R_{free}[d]	0,264
Yếu tố nhiệt độ Wilson [Å²]	21,7
RMSD của bước sóng liên kết [Å][e]	0,016
RMSD của góc liên kết [°]	1,714

Ví dụ	113

Bước sóng [Å]	1,5418
Độ phân giải [Å]	74,73 - 1,80
Phản xạ (giá trị quan sát/giá trị trung bình)	185943 / 68415
Mức độ hoàn thiện [%][a]	91,7 (85.7)
I/s[a]	9,7 (3,6)
R_{merge}[a,b]	0,090 (0,312)
Nhóm không gian	P2(1)2(1)2(1)
Các thông số tế bào [Å]	
a	71,383
b	100,533
c	111,728
R_{cryst}[c]	0,248
R_{free}[d]	0,289
Yếu tố nhiệt độ Wilson [Å²]	24,0
RMSD của bước sóng liên kết [Å][e]	0,028
RMSD của góc liên kết [°]	2,536

Ví dụ	157
Bước sóng [Å]	1,5418
Độ phân giải [Å]	74,58 - 1,70
Phản xạ (giá trị quan sát/giá trị trung bình)	440687 / 86834
Mức độ hoàn thiện [%][a]	98,2 (92.0)
I/s[a]	16,1 (3,9)
R_{merge}[a,b]	0,063 (0,328)
Nhóm không gian	P2(1)2(1)2(1)
Các thông số tế bào [Å]	
a	71,183
b	100,38
c	111,434
R_{cryst}[c]	0,180
R_{free}[d]	0,220
Yếu tố nhiệt độ Wilson [Å²]	18,25
RMSD của bước sóng liên kết [Å][e]	0,028
RMSD của góc liên kết [°]	2,403

Ví dụ	26
Bước sóng [Å]	1,5418
Độ phân giải [Å]	73,92 - 2,30
Phản xạ (giá trị quan sát/giá trị trung bình)	146137 / 33493
Mức độ hoàn thiện [%][a]	94,7 (67,8)
I/s[a]	17,8 (5,5)
R_{merge}[a,b]	0,059 (0,104)

Nhóm không gian	P2(1)2(1)2(1)
Các thông số tế bào [Å]	
a	70,675
b	99,198
c	110,862
R_{cryst}[c]	0,158
R_{free}[d]	0,233
Yếu tố nhiệt độ Wilson [Å²]	29,37
RMSD của bước sóng liên kết [Å][e]	0,019
RMSD của góc liên kết [°]	1,920

[a] Các giá trị trong ngoặc là cho lớp phân giải xa nhất

[b] $R_{merge} = \Sigma hkl |I_{hkl} - \langle I_{hkl}\rangle| / \Sigma hkl \langle I_{hkl}\rangle$; I_{hkl} là cường độ phản xạ hkl và $\langle I_{hkl}\rangle$ là giá trị trung bình của cường độ đo lặp lại

[c] $R_{cryst} = \Sigma |F_{obs} - F_{calc}| / \Sigma F_{obs}$; F_{obs} và F_{calc} là các thông số cấu trúc quan sát và tính toán

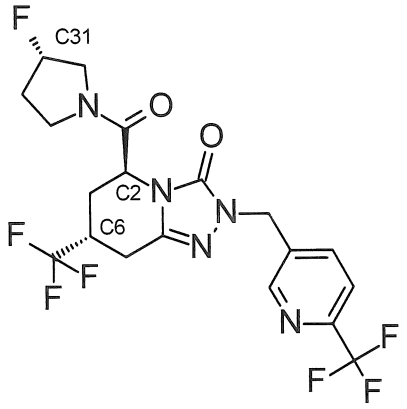
[d] 5% bộ thử nghiệm

[e] RMSD, có nghĩa là độ lệch trung bình bình phương của bộ thông số của hình học liên kết lí tưởng

4,5 <u>Xác định cấu trúc tuyệt đối của ví dụ 237 trong PREP (của lợn)</u>

Phức hợp của PREP của lợn với ví dụ 237 kết tinh với một phân tử trong đơn vị bất đối. Hóa học lập thể của ví dụ 237 được xác định một cách không rõ ràng thông qua kiến thức về hóa học lập thể của protein PREP của lợn. Trong ví dụ 237, cấu hình S có mặt không rõ ràng ở các tâm lập thể C31 và C2, và cấu hình R có mặt ở C6 (Fig. 1).

Cấu trúc từ ví dụ 237: (5S,7R)-5-{[(3S)-3-Fluoropyrolidin-1-yl]carbonyl}-7-(trifluorometyl)-2-{[6-(trifluorometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on có công thức sau đây:

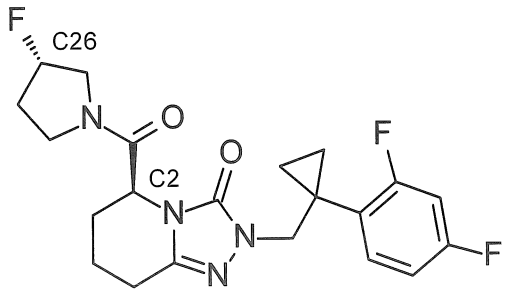


4,6 <u>Xác định cấu trúc tuyệt đối của ví dụ 358 trong PREP (của lợn)</u>

Phức hợp của PREP của lợn với ví dụ 358 kết tinh với một phân tử trong đơn vị bất đối. Hóa học lập thể của ví dụ 358 được xác định một cách không rõ ràng thông qua kiến thức

về hóa học lập thể của protein PREP của lợn. Trong ví dụ 358, cấu hình S có mặt không rõ ràng ở các tâm lập thể C26 và C2 (Fig. 2).

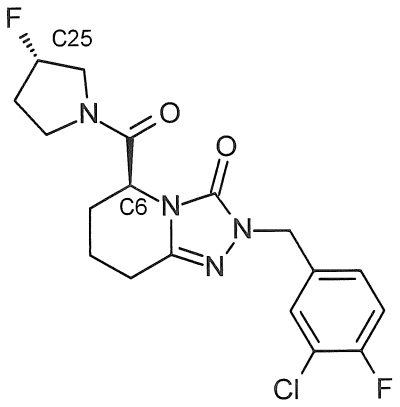
Cấu trúc từ ví dụ 358: (5S)-5-[(3-Fluoroazetidin-1-yl)carbonyl]-2-{[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on có công thức sau đây:



4,7 Xác định cấu trúc tuyệt đối của ví dụ 454 trong PREP (của lợn)

Phức hợp của PREP của lợn với ví dụ 454 kết tinh với một phân tử trong đơn vị bất đối. Hóa học lập thể của ví dụ 454 được xác định một cách không rõ ràng thông qua kiến thức về hóa học lập thể của protein PREP của lợn. Trong ví dụ 454, cấu hình S có mặt không rõ ràng ở các tâm lập thể C25 và C6 (Fig. 3).

Cấu trúc từ ví dụ 454: (5S)-2-(3-Chloro-4-fluorobenzyl)-5-{[(3S)-3-fluoropyrolidin-1-yl]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on có công thức sau đây:



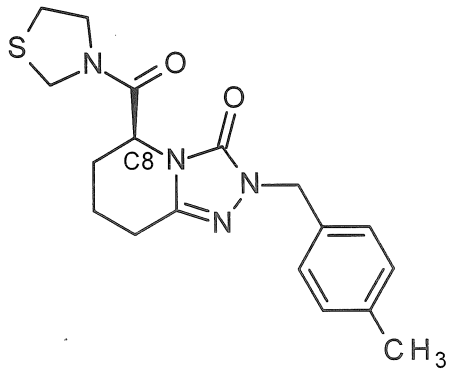
4.8 Xác định cấu trúc tuyệt đối của ví dụ 108 trong PREP (của lợn)

Phức hợp của PREP của lợn với ví dụ 108 kết tinh với một phân tử trong đơn vị bất đối. Hóa học lập thể của ví dụ 108 được xác định một cách không rõ ràng thông qua kiến thức

về hóa học lập thể của protein PREP của lợn. Trong ví dụ 108, cấu hình S có mặt không rõ ràng ở tâm lập thể C8 (Fig. 4).

Cấu trúc từ ví dụ 108: (2-{[(1*S*)-1-(3-chlorophenyl)-2-fluoroetyl]amino}-7-metoxy-1,3-benzoxazol-5-yl)[(2*S*,5*S*)-5-(2-hydroxyetyl)-2-metylmorpholin-4-yl]metanon có công thức sau đây:

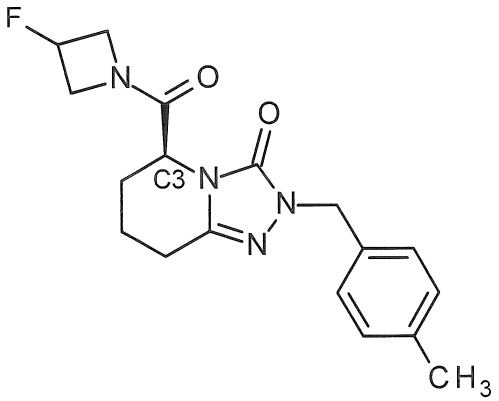
(5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(1,3-thiazolidin-3-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on



4,9 Xác định cấu trúc tuyệt đối của ví dụ 113 trong PREP (của lợn)

Phức hợp của PREP của lợn với ví dụ 113 kết tinh với một phân tử trong đơn vị bất đối. Hóa học lập thể của ví dụ 113 được xác định một cách không rõ ràng thông qua kiến thức về hóa học lập thể của protein PREP của lợn. Trong ví dụ 113, cấu hình S có mặt không rõ ràng ở tâm lập thể C3 (Fig. 5).

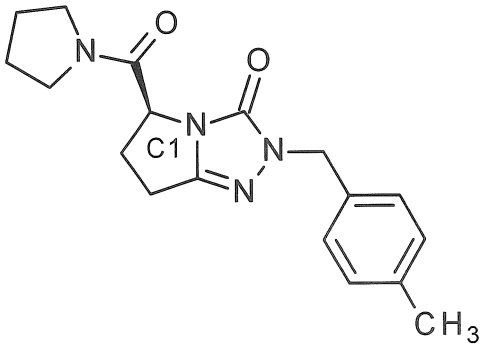
Cấu trúc từ ví dụ 113: (5S)-5-[(3-Fluoroazetidin-1-yl)carbonyl]-2-(4-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on có công thức sau đây:



4,10 Xác định cấu trúc tuyệt đối của ví dụ 157 trong PREP (của lợn)

Phức hợp của PREP của lợn với ví dụ 157 kết tinh với một phân tử trong đơn vị bất đối. Hóa học lập thể của ví dụ 157 được xác định một cách không rõ ràng thông qua kiến thức về hóa học lập thể của protein PREP của lợn. Trong ví dụ 157, cấu hình S có mặt không rõ ràng ở tâm lập thể C1 (Fig. 6).

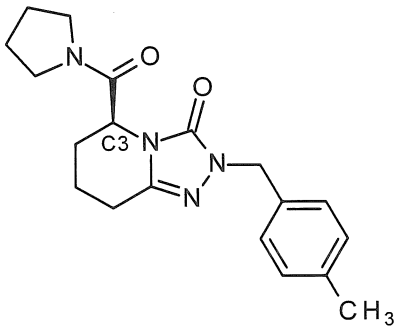
Cấu trúc từ ví dụ 157: (5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-on có công thức sau đây:



4,11 Xác định cấu trúc tuyệt đối của ví dụ 26 trong PREP (của lợn)

Phức hợp của PREP của lợn với ví dụ 26 kết tinh với một phân tử trong đơn vị bất đối. Hóa học lập thể của ví dụ 26 được xác định một cách không rõ ràng thông qua kiến thức về hóa học lập thể của protein PREP của lợn. Trong ví dụ 26, cấu hình S có mặt không rõ ràng ở tâm lập thể C3 (Fig. 7).

Cấu trúc từ ví dụ 26: (5S)-2-(4-Metylbenzyl)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on có công thức sau đây:



Tài liệu B-4:

Emsley P. et al. (2010) Acta Cryst. D66:486-501

Evans P.R, (2005) Acta Cryst. D62, 72-82

Long et al. F (2008) Acta Cryst. D64, 125-132

Murshudo G.N. et al. (1997) Acta Cryst. D53, 240-255

C. Ví dụ thực hiện đối với các dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các dạng bào chế dược phẩm như sau:

Viên nén:

Dược phẩm:

100 mg hợp chất theo sáng chế, 50 mg lactoza (monohydrat), 50 mg tinh bột ngô (tự nhiên), 10 mg polyvinylpyrolidon (PVP 25) (của BASF, Ludwigshafen, Germany) và 2 mg magie stearat.

Trọng lượng viên nén 212 mg. Đường kính 8 mm, bán kính cong 12 mm.

Sản xuất:

Hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế, lactoza và tinh bột được tạp hạt với dung dịch PVP 5% trong nước (trọng lượng/trọng lượng). Hạt được làm khô và sau đó, được trộn với magie stearat trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được nén ép sử dụng máy tạo viên nén thông thường (xem dạng viên nén trên đây). Giá trị thiết lập được sử dụng cho quá trình nén này là lực nén 15 kN.

Hỗn dịch dùng qua đường miệng:

Dược phẩm:

1000 mg hợp chất theo sáng chế, 1000 mg etanol (96%), 400 mg Rhodigel® (gôm xanthan từ FMC, Pennsylvania, USA) và 99 g nước.

10 ml hỗn dịch dùng qua đường miệng tương ứng với liều đơn 100 mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

Rhodigel được tạo hỗn dịch trong etanol; hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào hỗn dịch này. Nước được bổ sung trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng 6 giờ cho tới khi Rhodigel không còn trương phồng.

Dung dịch dùng qua đường miệng:

Dược phẩm:

500 mg hợp chất theo sáng chế, 2,5 g polysorbat và 97 g polyetylen glycol 400. 20 g dung dịch dùng qua đường miệng tương ứng với liều đơn 100 mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

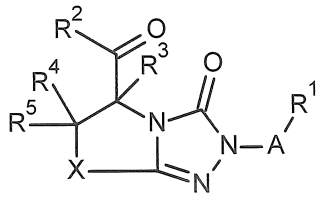
Hợp chất theo sáng chế được tạo hỗn dịch trong hỗn hợp gồm polyetylen glycol và polysorbat có kèm theo khuấy. Quy trình khuấy được tiếp tục đến khi chất theo sáng chế hòa tan hoàn toàn.

Dung dịch dùng trong tĩnh mạch:

Hợp chất của sáng chế được hòa tan đến nồng độ thấp hơn nồng độ bão hòa trong dung môi chấp nhận được về mặt sinh lý (ví dụ nước muối đẳng trương, dung dịch glucoza 5% và/hoặc dung dịch PEG 400 30%). Dung dịch được tiệt trùng bằng cách lọc và được sử dụng để nạp vào dụng cụ chứa để tiêm tiệt trùng và không có pyrogen.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I),

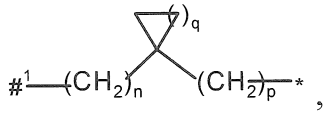
trong đó:

A là (C_1-C_4)-alkylen hoặc CD_2,

trong đó (C_1-C_4)-alkylen tùy ý được thế bằng hydroxyl và (C_1-C_4)-alkoxy và tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

hoặc

A là nhóm có công thức:



,

trong đó:

n là 0 hoặc 1,

p là 0 hoặc 1,

q là 1 hoặc 2,

trong đó:

#[1] đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl, và

* đánh dấu liên kết với R^1;

X là $-CR^6R^7-$, $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$, $\#^2-CR^6=CR^8-**$, hoặc $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-CR^{10}R^{11}-**$,

trong đó #[2] đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-, và trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl;

trong đó:

R^6 là hydro, flo, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, triflometoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

R^7 là hydro, flo, hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm cacbonyl,

hoặc

hơn R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl, nhân xyclobutyl, hoặc nhân xyclopentyl;

hoặc

hơn R^6 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl, nhân xyclobutyl, hoặc nhân xyclopentyl;

R^8 là hydro, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, flo, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

R^9 là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

hoặc

hơn R^8 và R^9 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl, nhân xyclobutyl, hoặc nhân xyclopentyl;

hoặc

R^7 và R^9 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl, nhân xyclobutyl, hoặc nhân xyclopentyl;

R^{10} là hydro, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, flo, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

R^{11} là hydro, flo, hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

hoặc

R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl, nhân xyclobutyl hoặc nhân xyclopentyl;

R^1 là (C_3-C_7)-xycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó (C_3-C_7)-xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, triflometyl, (C_1-C_4)-alkyl, và (C_1-C_4)-alkoxy,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, monoflometoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycacbonyl, (C_1-C_4)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminocacbonyl, di-(C_1-C_4)-alkyl-aminocacbonyl, (C_3-C_5)-xycloalkylaminocacbonyl, (C_1-C_4)-alkyl-sulphanyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonimidoyl, (C_1-C_4)-xycloalkylsulphonyl, aminosulphonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino-sulphonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphinyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, và di-(C_1-C_4)-alkylamino,

hoặc

trong đó phenyl tùy ý được ngưng tụ với (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-heteroxyclyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl tùy ý được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-heteroxyclyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo,

hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, phenyl, hydroxycacbonyl, (C_1-C_4)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino-cacbonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminocacbonyl, (C_3-C_5)-xycloalkylamino-cacbonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphanyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonimidoyl, (C_1-C_4)-xycloalkylsulphonyl, aminosulphonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphinyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, và di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó phenyl tùy ý được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

hoặc

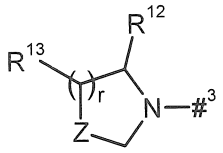
trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được ngưng tụ với (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-heteroxyclyl, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và được thế lên đến năm lần bằng flo;

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

#^{3} đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là O, NR^{18}, S, SO, SO_2, hoặc $CR^{14A}R^{14B}$,

trong đó:

R^{14A} là hydro, halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, diflometoxy, triflometoxy, hoặc 2,2,2-trifloetoxy,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

R^{14B} là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm cacbonyl,

R^{18} là hydro hoặc metyl,

R^{12} là hydro, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, axetyl, hoặc formyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến năm lần bằng flo,

trong đó axetyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba lần bằng flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

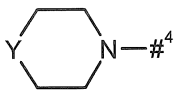
trong đó nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro;

hoặc

R^2 là nhóm có công thức:



,

trong đó:

$\#^4$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl,

Y là NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, oxy, hoặc lưu huỳnh,

trong đó:

R^{15} là hydro hoặc metyl,

R^{16A} là hydro hoặc metyl,

R^{16B} là hydro hoặc metyl;

R^3 là hydro hoặc (C_1-C_4)-alkyl;

R^4 là hydro, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, flo, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

R^5 là hydro hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm cacbonyl,

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl, nhân xyclobutyl, hoặc nhân xyclopentyl,

hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của các hợp chất này.

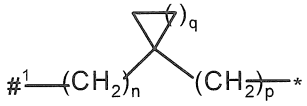
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

A là (C_1-C_4)-alkylen,

trong đó (C_1-C_4)-alkylen tùy ý được thế bằng hydroxyl và metoxy và tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo;

hoặc

A là nhóm có công thức:



trong đó:

n là 1,

p là 0,

q là 1,

trong đó:

#1 đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

* đánh dấu liên kết với R^1;

X là $-CR^6R^7-$ hoặc $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

trong đó #2 đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl;

trong đó:

R^6 là hydro, flo, metyl, etyl, metoxy, etoxy, triflometoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó metyl và etyl tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo;

R^7 là hydro, flo hoặc metyl,

trong đó metyl tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo;

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm cacbonyl,

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

hoặc

R^6 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

R^8 là hydro, flo, metyl, etyl, metoxy, etoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó metyl và etyl tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo;

R^9 là hydro, flo hoặc metyl,

trong đó metyl tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo;

hoặc

R^8 và R^9 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

R^1 là (C_5-C_6)-xycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó (C_5-C_6)-xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, xyano, triflometyl, metyl, etyl, metoxy, và etoxy,

trong đó metyl và etyl tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, monoflometoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycacbonyl, (C_1-C_4)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminocacbonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminocacbonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphanyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonimidoyl, aminosulphonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, di-(C_1-C_4)-alkyl-

aminosulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphinyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, và di-(C_1-C_4)-alkylamino,

hoặc

trong đó phenyl tùy ý được ngưng tụ với xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl tùy ý được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl,

trong đó metyl và etyl tùy ý được thế bằng metoxy, hydroxyl, monometylamino hoặc dietylamino và tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo,

hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-xycloalkyl, triflometyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_3-C_5)-xycloalkoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, hydroxycacbonyl, (C_1-C_4)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminocacbonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminocacbonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphanyl, (C_1-C_4)-alkyl-sulphonyl, (C_1-C_4)-alkylsulphonimidoyl, aminosulphonyl, mono-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, di-(C_1-C_4)-alkylaminosulphonyl, (C_1-C_4)-alkyl-sulphinyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, và di-(C_1-C_4)-alkylamino,

hoặc

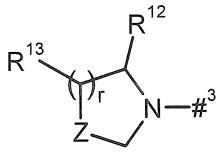
trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được ngưng tụ với xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl hoặc heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl và heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và được thế lên đến năm lần bằng flo;

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S, SO, SO_2, hoặc $CR^{14A}R^{14B}$,

trong đó:

R^{14A} là hydro, halogen, xyano, (C_1-C_4)-alkyl, xyclopropyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, xyclopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2- hoặc trifloetoxy, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, hoặc amino

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, amino, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

R^{14B} là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm cacbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, etyl, axetyl, hoặc formyl,

trong đó metyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến năm lần bằng flo,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba lần bằng flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

trong đó nhân xyclopropyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

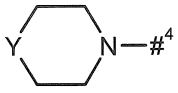
trong đó nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro;

hoặc

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

#4 đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl,

Y là NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, oxy, hoặc lưu huỳnh,

trong đó:

R^{15} là hydro hoặc metyl,

R^{16A} là hydro hoặc metyl,

R^{16B} là hydro hoặc metyl;

R^3 là hydro hoặc metyl;

R^4 là hydro, flo, metyl, etyl, metoxy, etoxy, triflometoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó metyl và etyl tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo;

R^5 là hydro, hoặc metyl,

trong đó metyl tùy ý được thế lên đến ba lần bằng flo;

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của các hợp chất này.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là $–CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $^{\#5}-CH_2CH(CH_3)-^{***}$, $^{\#5}-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$, $^{\#5}-CH_2CHF-^{***}$, hoặc $^{\#5}-CH_2CF_2-^{***}$,

trong đó $^{\#5}$ đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R^1;

X là $-^{\#2}-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$,

trong đó $^{\#2}$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl;

trong đó:

R^6 là hydro, flo, metyl, triflometyl, hoặc hydroxyl;

R^7 là hydro, flo, hoặc metyl;

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl;

R^8 là hydro, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, flo, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino, hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)-alkoxy, hydroxyl, mono-(C_1-C_4)-alkylamino hoặc di-(C_1-C_4)-alkylamino và tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

R^9 là hydro, flo hoặc (C_1-C_4)-alkyl,

trong đó (C_1-C_4)-alkyl tùy ý được thế lên đến năm lần bằng flo;

hoặc

hơn R^8 và R^9 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl, nhân xyclobutyl, hoặc nhân xyclopentyl;

hoặc

R^7 và R^9 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl, nhân xyclobutyl, hoặc nhân xyclopentyl;

R^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, metylaminocacbonyl, dimetylaminocacbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl, và metylsulphinyl;

hoặc

trong đó phenyl tùy ý được ngưng tụ với xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl;

hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocacbonyl, tert-butylaminocacbonyl, và dimetylamino-cacbonyl;

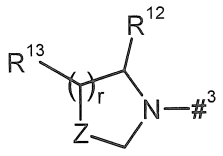
hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được ngưng tụ với xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy, và

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 (C_1-C_4)-alkyl phần tử thế;

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 0,

Z là S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 1,

trong mỗi trường hợp

R^{14A} là hydro, flo, metyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy, hoặc triflometoxy,

R^{14B} là hydro hoặc flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm cacbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, axetyl, hoặc formyl,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba lần bằng flo,

R^{13} là hydro, flo, hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

trong đó nhân xyclopropyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

trong đó nhân xyclopropyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro;

R^3 là hydro;

R^4 là hydro, flo, hoặc metyl; và

R^5 là hydro,

hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của các hợp chất này.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là $–CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$, hoặc $\#^5-CH_2CF_2-***$,

trong đó $\#^5$ đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R^1;

X là - $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

trong đó $\#^2$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl;

trong đó:

R^6 là hydro, flo, metyl, triflometyl, hoặc hydroxyl;

R^7 là hydro, flo, hoặc metyl;

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl;

R^8 là hydro, flo, metyl, hoặc triflometyl;

R^9 là hydro, flo, hoặc metyl;

R^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, metylaminocacbonyl, dimetylaminocacbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl, và metylsulphinyl;

hoặc

trong đó phenyl tùy ý được ngưng tụ với xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl;

hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocacbonyl, tert-butylaminocacbonyl, và dimetylamino-cacbonyl;

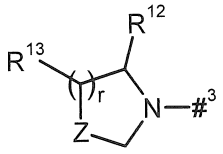
hoặc

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được ngưng tụ với xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được thế bằng metyl, etyl, clo, flo hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này của R^1 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 0, hoặc

Z là S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 1,

trong mỗi trường hợp

R^{14A} là hydro, flo, metyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy,

R^{14B} là hydro hoặc flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm cacbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, axetyl hoặc formyl,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba lần bằng flo,

R^{13} là hydro, flo hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

trong đó nhân xyclopropyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

trong đó nhân xyclopropyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro;

R^3 là hydro;

R^4 là hydro, flo, hoặc metyl; và

R^5 là hydro,

hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của các hợp chất này.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là $–CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $^{\#5}-CH_2CH(CH_3)-^{***}$, $^{\#5}-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$, $^{\#5}-CH_2CHF-^{***}$ hoặc $^{\#5}-CH_2CF_2-^{***}$,

trong đó $^{\#5}$ đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R^1;

X là $-^{\#2}-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$,

trong đó $^{\#2}$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm CR^4R^5-,

trong đó ** đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl;

trong đó:

R^6 là hydro, flo, metyl, triflometyl, hoặc hydroxyl;

R^7 là hydro, flo, hoặc metyl;

hoặc

R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl;

R^8 là hydro, flo, metyl hoặc triflometyl;

R^9 là hydro, flo hoặc metyl;

R^1 là phenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl, hoặc pyridyl,

trong đó phenyl được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, metylaminocacbonyl, dimetylaminocacbonyl, metylsulphanyl, metylsulphonyl, metylsulphonimidoyl, aminosulphonyl, và metylsulphinyl;

hoặc

trong đó phenyl tùy ý được ngưng tụ với xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl, hoặc pyridyl,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, pyrazolyl hoặc pyridyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế metyl hoặc etyl;

hoặc

trong đó pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl này của R^1 tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, xyano, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, metylaminocacbonyl, tert-butylaminocacbonyl, và dimetylamino-cacbonyl;

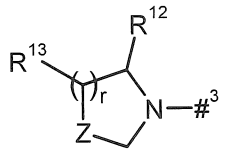
hoặc

trong đó pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl này của R^1 tùy ý được ngưng tụ với xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl hoặc pyridyl,

trong đó pyridyl này của R^1 tùy ý được thế bằng metyl, etyl, clo, flo, hoặc metoxy,

trong đó xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl và pyridyl được ngưng tụ với pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiophenyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc pyridyl này của R^1 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

R^2 là nhóm có công thức:



trong đó:

$\#^3$ đánh dấu liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl,

r là 0 hoặc 1,

Z là S hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 0,

Z là S, SO, SO_2 hoặc $CR^{14A}R^{14B}$ khi r là 1,

trong mỗi trường hợp

R^{14A} là hydro, flo, metyl, triflometyl, diflometyl, flometyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy,

R^{14B} là hydro hoặc flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm cacbonyl,

R^{12} là hydro, xyano, metyl, axetyl hoặc formyl,

trong đó axetyl được thế bằng hydroxyl hoặc được thế lên đến ba lần bằng flo,

R^{13} là hydro, flo, hoặc metyl,

hoặc

R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

hoặc

R^{13} và R^{14A} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

trong đó nhân xyclopropyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

hoặc

R^{14A} và R^{14B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân xyclopropyl,

trong đó nhân xyclopropyl này tùy ý được thế lên đến hai lần bằng flo,

trong đó R^{13}, R^{14A} và R^{14B} là hydro khi R^{12} không phải là hydro,

trong đó R^{12} là hydro khi một trong số các phần tử thế R^{13}, R^{14A} và R^{14B} không phải là hydro;

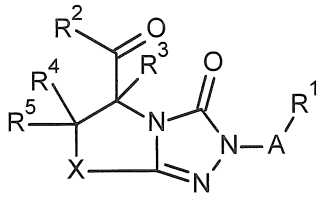
R^3 là hydro;

R^4 là hydro, flo, hoặc metyl; và

R^5 là hydro,

hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của các hợp chất này.

6. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1,



(I),

trong đó

A là $–CH_2$-, $-CH(CH_3)$-, $-CH_2CH_2$-, $\#^5$-$CH_2CH(CH_3)$-***, $\#^5$-$CH_2C(CH_3)_2$-***, $\#^5$-CH_2CHF-***, hoặc $\#^5$-CH_2CF_2-***,

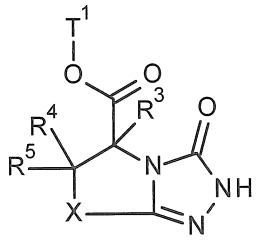
trong đó #[5] đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R^1, và

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 và X là như được xác định trong điểm 1,

bao gồm

[A] cho hợp chất có công thức (II):



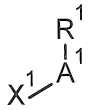
(II),

trong đó R^3, R^4, R^5 và X là như được xác định trong điểm 1,

và

T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp phản ứng với hợp chất có công thức (III):



(III),

trong đó:

A^1 là $–CH_2$-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, #[5]-$CH_2CH(CH_3)$-***, #[5]-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #[5]-CH_2CHF-***, hoặc #[5]-CH_2CF_2-***,

trong đó #[5] đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

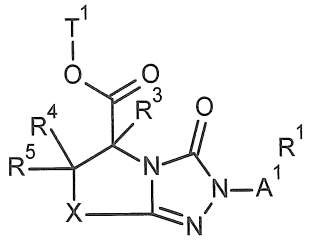
trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R^1,

R^1 là như được xác định trong điểm 1,

và

X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp,

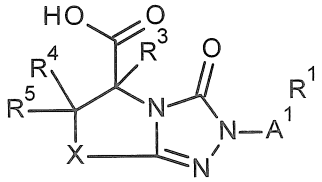
để tạo ra hợp chất có công thức (IV):



(IV),

trong đó A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, X và T^1 như được xác định ở trên;

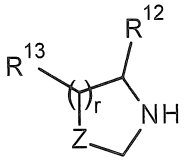
chuyển hóa hợp chất có công thức (IV) thành hợp chất có công thức (V) bằng cách loại bỏ nhóm "T^1" trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp:

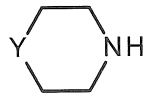


(V),

trong đó A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 và X như được xác định trên đây;

cho hợp chất có công thức (V) trong dung môi trơ trong điều kiện liên hợp amit phản ứng với amin có công thức (VI-A) hoặc (VI-B):



(VI-A) hoặc  (VI-B)

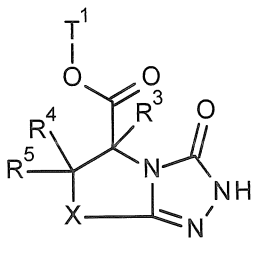
trong đó Y, Z, r, R^{12} và R^{13} là như được xác định trong điểm 1;

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (I); và

tùy ý chuyển hóa tiếp hợp chất có công thức (I) với (i) dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng;

hoặc

[B] cho hợp chất có công thức (II):



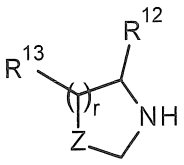
(II)

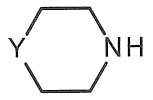
trong đó R^3, R^4, R^5 và X là như được xác định trong điểm 1,

và

T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

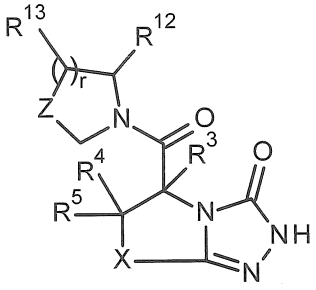
trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp phản ứng với amin có công thức (VI-A) hoặc (VI-B):

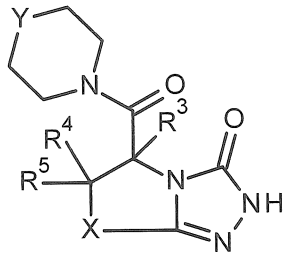


(VI-A) hoặc  (VI-B),

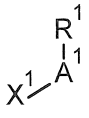
trong đó Y, Z, r, R^{12} và R^{13} là như được xác định trong điểm 1,

để tạo ra hợp chất có công thức (XXIII-A) hoặc (XXIII-B):



(XXIII-A) hoặc  (XXIII-B),

trong đó R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y, Z, và r như được xác định trên đây; cho hợp chất có công thức (XXIII-A) hoặc hợp chất có công thức (XXIII-B) trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp phản ứng với hợp chất có công thức (III):



(III),

trong đó:

A^1 là $–CH_2$-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-***, hoặc #^{5}-CH_2CF_2-***,

trong đó #^{5} đánh dấu liên kết với nguyên tử nitơ của nhân 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl,

trong đó *** đánh dấu liên kết với nhóm R^1,

R^1 là như được xác định trong điểm 1,

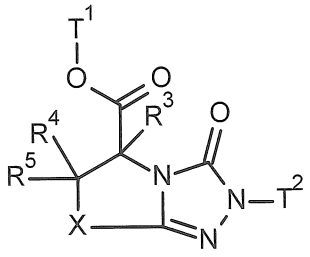
và

X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp;

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (I); và tùy ý chuyển hóa tiếp hợp chất có công thức (I) với (i) dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng;

hoặc

[C] chuyển hóa hợp chất có công thức (VII):



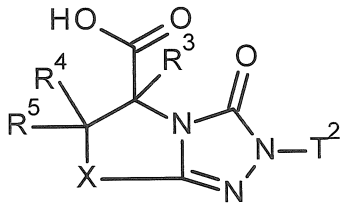
(VII),

trong đó R^3, R^4, R^5 và X là như được xác định trong điểm 1, và

T^1 là (C_1-C_4)-alkyl hoặc benzyl,

T^2 là 4-metoxybenzyl, benzyl, alyl, β-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM), metoxymetyl (MOM), hoặc benzyloxymetyl,

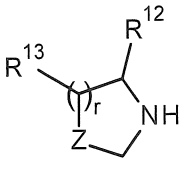
bằng cách thủy phân nhóm este trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp thành hợp chất có công thức (VIII):

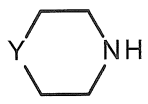


(VIII),

trong đó R^3, R^4, R^5, T^2 và X như được xác định trên đây;

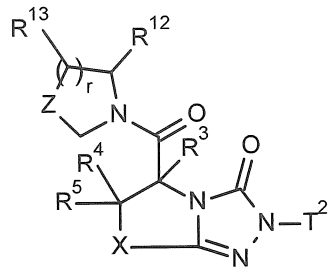
cho hợp chất có công thức (VIII) trong dung môi trơ trong điều kiện liên hợp amit phản ứng với amin có công thức (VI-A) hoặc công thức (VI-B):



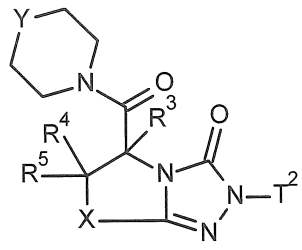
(VI-A) hoặc  (VI-B),

trong đó Y, Z, r, R^{12} và R^{13} là như được xác định trong điểm 1,

để tạo ra hợp chất có công thức (IX-A) hoặc (IX-B):



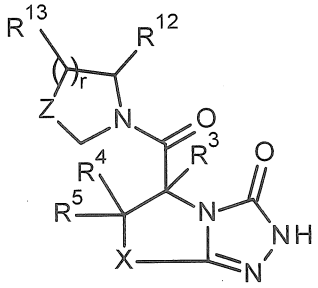
(IX-A) hoặc



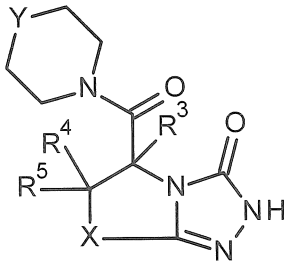
(IX-B)

trong đó R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, T^2, X, Y, Z, và r như được xác định trên đây;

loại bỏ nhóm bảo vệ "T^2" trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ hoặc axit thích hợp hoặc tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (X-A) hoặc (X-B):



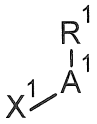
(X-A) hoặc



(X-B),

trong đó R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y, Z, và r như được xác định trên đây;

cho hợp chất có công thức (X-A) hoặc (X-B) trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp phản ứng với hợp chất có công thức (III):



(III),

trong đó:

A^1 là A,

R^1 là như được xác định trong điểm 1,

và

X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp;

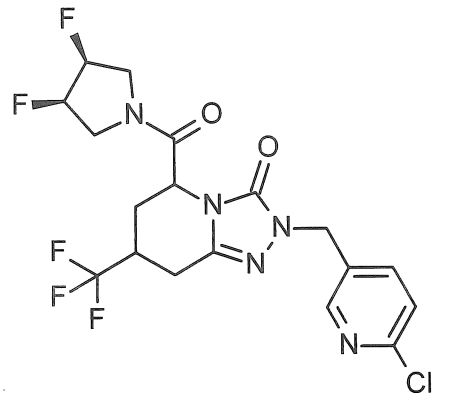
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (I); và tùy ý tùy ý chuyển hóa tiếp hợp chất có công thức (I) với (i) dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

7. Dược phẩm, bao gồm hợp chất theo điểm 1 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, trơ, không độc.

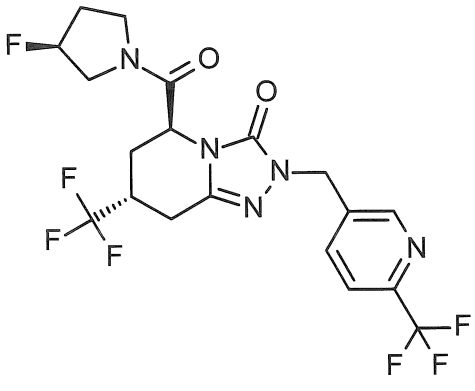
8. Dược phẩm kết hợp, bao gồm hợp chất theo điểm 1 kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính được chọn từ nhóm các chất ức chế PDE 5, chất hoạt hóa sGC, chất kích thích sGC, chất tương tự prostacyclin, chất chủ vận thụ thể IP, các chất đối kháng endothelin, các hợp chất mà ức chế thác truyền dẫn tín hiệu và pirfenidone.

9. Quy trình theo điểm 6, trong đó X^1 là clo, brom, iot, mesylat {(metylsulphonyl)-oxy}, triflat {[(triflometyl)sulphonyl]oxy}, nonaflat {[(nonaflobutyl)sulphonyl]oxy}, nosylat {[(4-nitrophenyl)sulphonyl]oxy} hoặc tosylat {[(4-metylphenyl)sulphonyl]-oxy}.

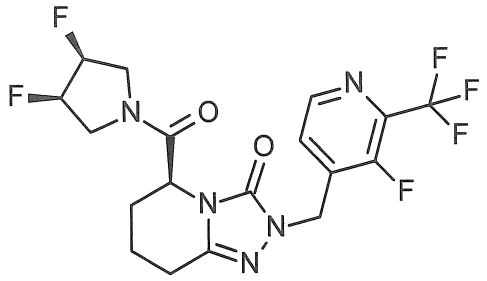
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (5RS,7RS)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]cacbonyl}-7-(triflometyl)-5,6,7,8-tetra-hydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1) có công thức:



11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (5S,7R)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]cacbonyl}-7-(triflometyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetra-hydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (chất đồng phân 1) có công thức:



12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl]cacbonyl}-2-{[3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on có công thức:



13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (5S)-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]cacbonyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyridin-3(2H)-on có công thức:

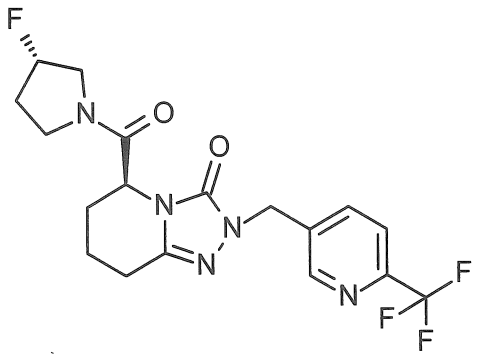


Fig. 1: Ví dụ 237 trong phức hợp với PREP của lợn

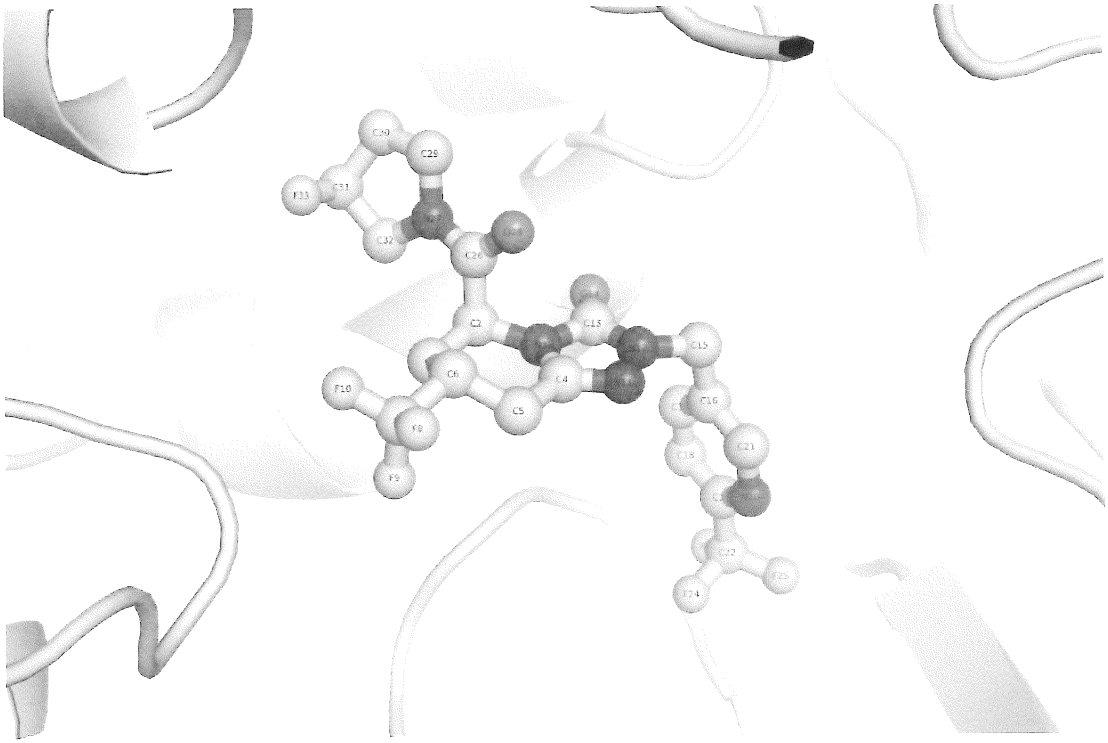


Fig. 2: Ví dụ 358 trong phức hợp với PREP của lợn

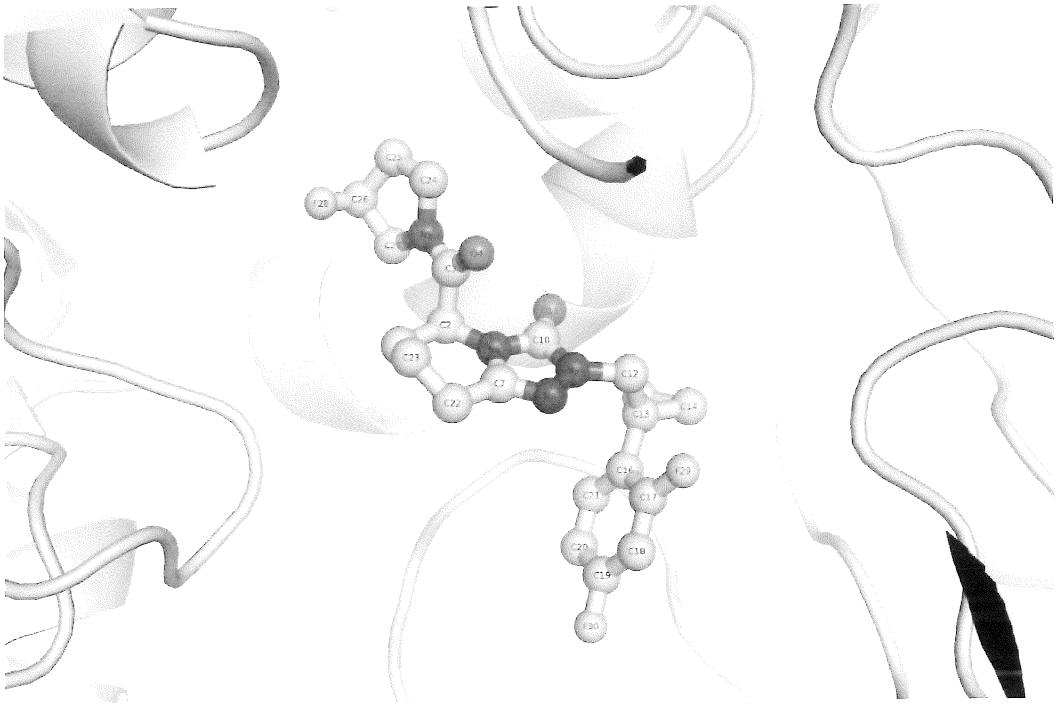


Fig. 3: Ví dụ 454 trong phức hợp với PREP của lợn

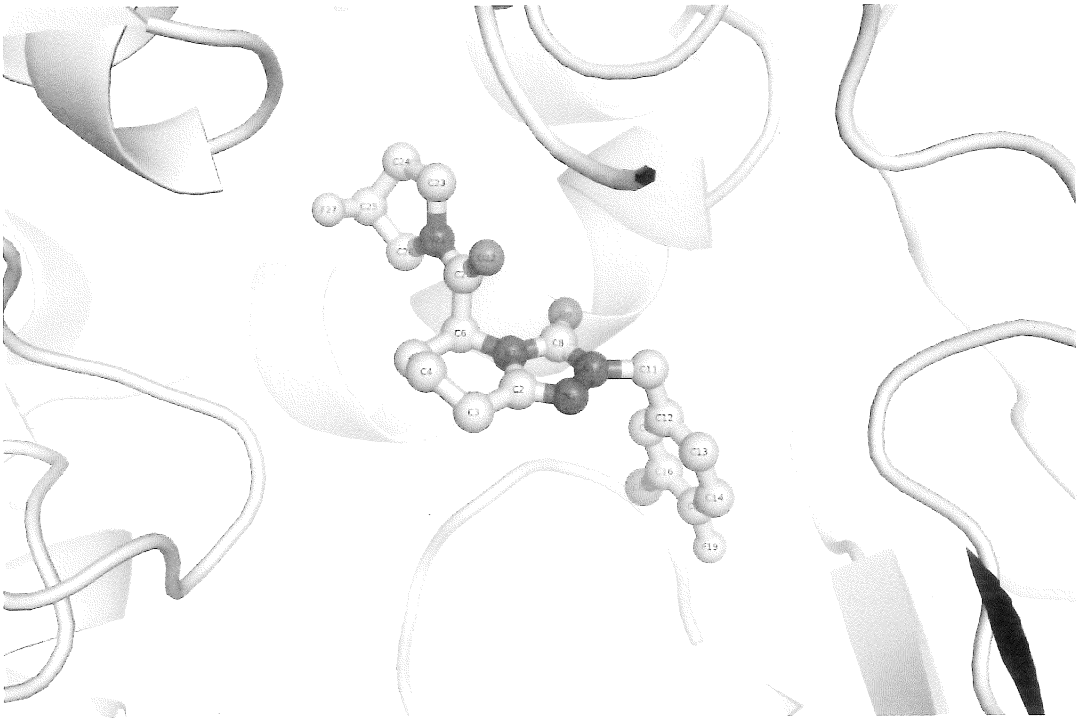


Fig. 4: Ví dụ 108 trong phức hợp với PREP của lợn

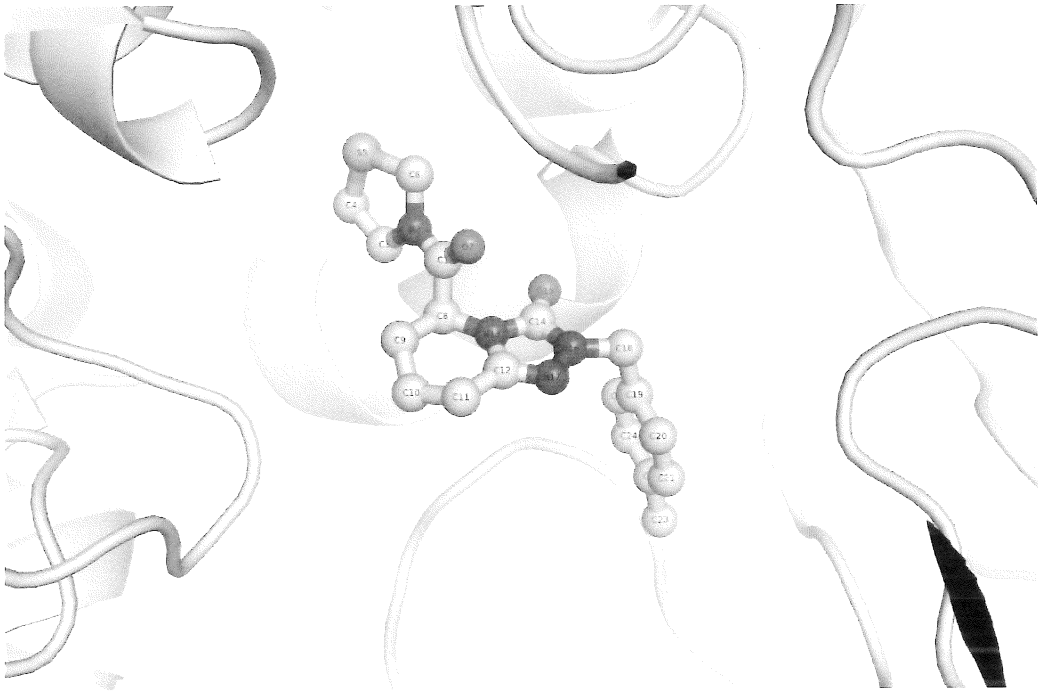


Fig. 5: Ví dụ 113 trong phức hợp với PREP của lợn

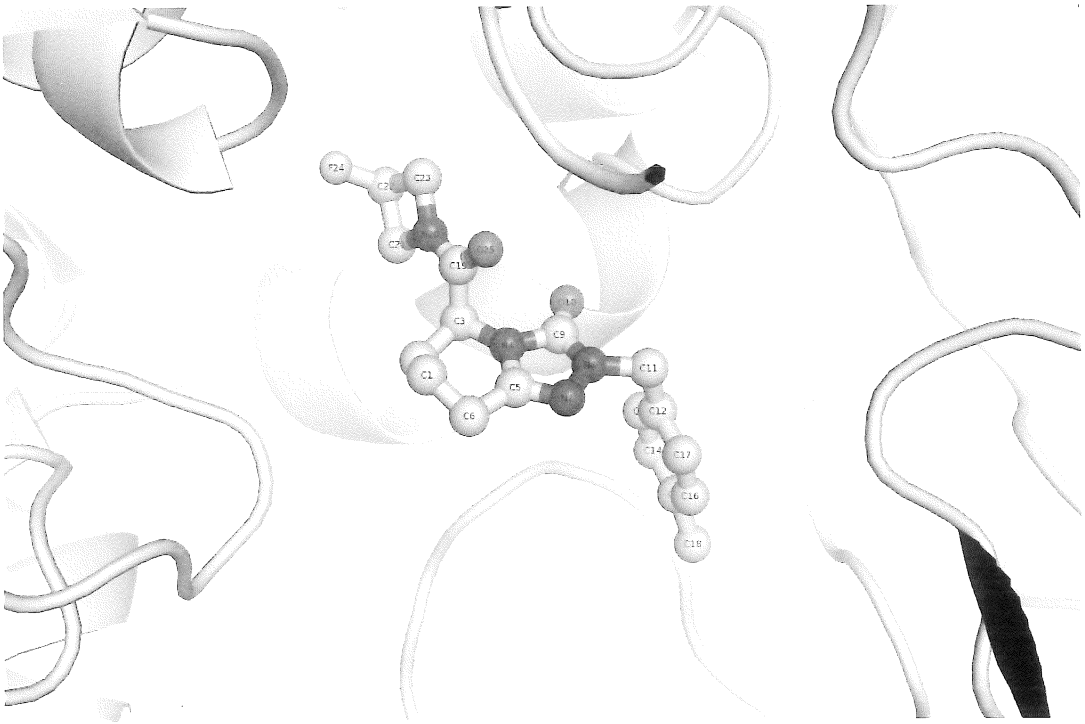


Fig. 6: Ví dụ 157 trong phức hợp với PREP của lợn

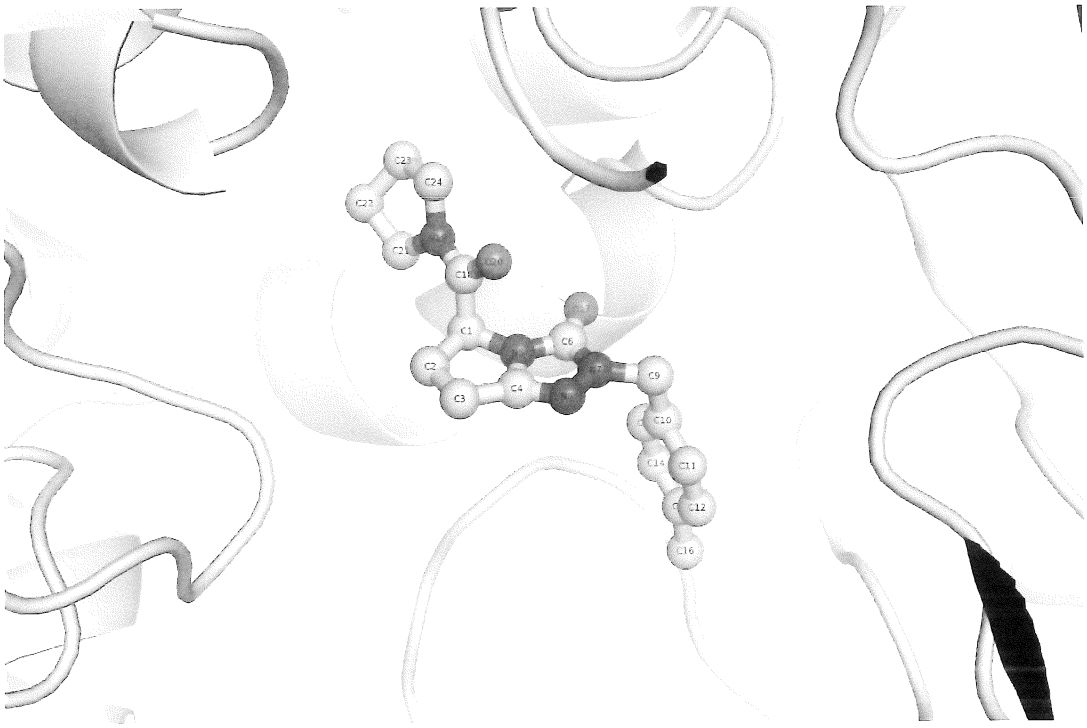


Fig. 7: Ví dụ 026 trong phức hợp với PREP của lợn