(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) **1-0025823**

(51)[8] **C07D 471/04**; A61P 37/02; A61K 31/437; A61P 29/00

(13) **B**

(21) 1-2017-03814
(22) 14/03/2014
(62) 1-2015-03915
(86) PCT/US2014/027522 14/03/2014
(87) WO2014/152604 25/09/2014
(30) 61/786,260 14/03/2013 US
(45) 26/10/2020 391
(43) 25/01/2016 334A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) ALCAZAR VACA, Manuel Jesus (ES); ALLISON, Brett, D. (US); ANDRES GIL, Jose Ignacio (ES); CHROVIAN, Christa, C. (US); COATE, Heather, R. (US); DE ANGELIS, Meri (IT); DENG, Xiaohu (CN); DVORAK, Curt, A. (US); GELIN, Christine, F. (US); LETAVIC, Michael, A. (US); LIANG, Jimmy, T. (US); MANI, Neelakandha, S. (US); RECH, Jason, C. (US); SAVALL, Brad, M. (US); SOYODE-JOHNSON, Akinola (NG); STENNE, Brice, M. (CA); SWANSON, Devin, M. (US); WALL, Jessica, L. (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ P2X7

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất điều biến thụ thể P2X7.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có đặc tính điều biến thụ thể P2X7, dược phẩm chứa hợp chất này, quy trình hóa học điều chế hợp chất này và sáng chế còn mô tả việc sử dụng chúng để điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của thụ thể P2X7 ở động vật, cụ thể là người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể P2X7 là kênh ion đóng mở bằng phối tử và có mặt trong nhiều loại tế bào khác nhau, chủ yếu là các tế bào liên quan đến quá trình viêm và /hoặc miễn dịch, cụ thể là các đại thực bào và bạch cầu đơn nhân ngoại vi và chủ yếu là trong các tế bào thần kinh đệm (tiểu thần kinh đệm và tế bào hình sao) của hệ thần kinh trung ương (CNS) (Duan and Neary, Glia 2006, 54, 738-746; Skaper et al., FASEB J 2009, 24, 337-345; Surprenant and North, Annu. Rev. Physiol. 2009, 71, 333-359). Việc hoạt hóa thụ thể P2X7 bằng nucleotit ngoại bào, cụ thể là adenosin triphosphat, dẫn tới việc giải phóng xytokin gây viêm IL-1β và IL-18 (Muller, et al.. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2011, 44, 456-464), sự hình thành tế bào khổng lồ (đại thực bào/tế bào tiểu thần kinh đệm), giải hạt (dưỡng bào) và giải phóng L-selectin (lympho bào) (Ferrari et al., J. Immunol. 2006, 176, 3877-3883; Surprenant and North, Annu. Rev. Physiol. 2009, 71, 333-359). Các thụ thể P2X7 còn có mặt trong các tế bào trình diện kháng nguyên (tế bào keratin, tế bào tuyến nang tuyến nước bọt (tế bào tuyến mang tai)), tế bào gan, hồng cầu, tế bào tăng hồng-bạch cầu, bạch cầu đơn nhân, nguyên bào sợi, tế bào tủy xương, tế bào thần kinh và tế bào cấu trúc treo của tiểu cầu thận.

Tầm quan trọng của P2X7 trong hệ thống thần kinh được phát hiện chủ yếu từ các thí nghiệm bằng cách sử dụng chuột bị biến đổi gen P2X7. Chuột này đã chứng tỏ P2X7 có vai trò trong việc phát triển và duy trì sự đau bởi chúng đã được bảo vệ tránh không phát triển cơn đau do viêm gây ra bởi chất bổ trợ và cơn đau của bệnh đau thần kinh do sự co thắt dây thần kinh từng phần gây ra (Chessell et al., Pain 2005, 114, 386-396). Ngoài ra, chuột bất hoạt gen P2X7 cũng thể hiện kiểu hình kháng thuốc giảm đau dựa trên việc giảm sự bất động trong các thí nghiệm bơi bắt buộc và thí nghiệm treo đuôi (Basso et al., Behav. Brain Res. 2009,

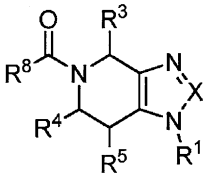
198, 83-90.). Ngoài ra, con đường chuyển hóa P2X7 có liên kết với sự giải phóng xytokin gây viêm, IL-1β, chất này liên quan đến sự hình thành sự rối loạn tâm trạng ở người (Dantzer, Immunol. Allergy Clin. North Am. 2009, 29, 247-264; Capuron and Miller, Pharmacol. Ther. 2011, 130, 226-238). Ngoài ra, ở các mẫu chuột mắc bệnh Alzheimer, P2X7 đã được điều hòa tăng biểu hiện xung quanh các mảng tinh bột, điều này cũng cho thấy vai trò của gen này trong bệnh lý học (Parvathenani et al., J. Biol. Chem. 2003, 278, 13309-13317).

Với tầm quan trọng trong lâm sàng của P2X7, việc nhận diện các hợp chất điều biến chức năng của thụ thể P2X7 đã mở ra con đường phát triển các loại thuốc điều trị mới hấp dẫn. Do đó, sáng chế đề xuất các hợp chất này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có đặc tính điều biến P2X7 và dược phẩm chứa hợp chất này.

Cụ thể hơn, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):

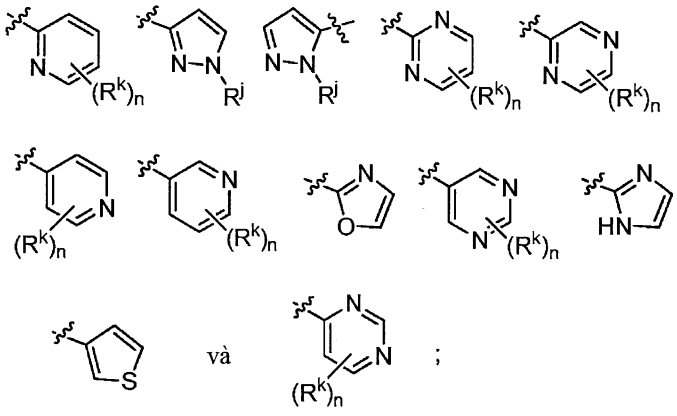


Công thức (I)

trong đó:

R^1 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_4, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxyl, perhaloalkyl và alkoxy;

R^j được chọn độc lập từ H hoặc alkyl C_1-C_3, trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế halo, một phần tử thế OH hoặc một phần tử thế alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là N hoặc CR^2;

R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3;

R^3 là H, perhaloalkyl, alkyl C_1-C_4, alkalkoxy, CH_2R^i, $-C(O)R^e$ hoặc phenyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy;

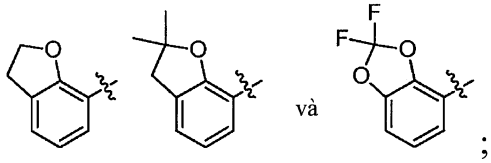
R^i là OH, NC_3H_6, N(alkyl C_1-C_3)$_2$ hoặc halo;

R^e là OH, alkyl OC_1-C_3, N(alkyl C_1-C_3)$_2$, hoặc NC_3H_6;

R^4 và R^5 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3;

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m, trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

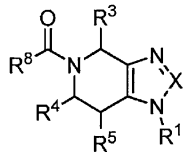
R^8 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



;

và muối dược dụng của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia):



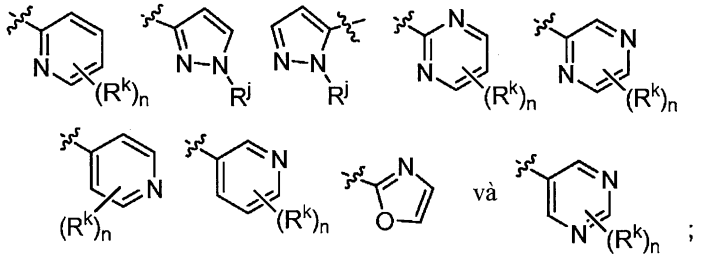
Công thức (Ia)

trong đó:

R^1 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn từ:

halo, alkyl C_1-C_4, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k được chọn từ: H, halo, alkyl C_1-C_3 hoặc alkoxy;

R^j được chọn từ H, alkyl C_1-C_3 tuỳ chọn được thế bằng halo, OH hoặc alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là N hoặc CR^2;

R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3;

R^3 là H, perhaloalkyl, alkyl C_1-C_4, alkalkoxy, CH_2R^i, -C(O)R^e hoặc phenyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy;

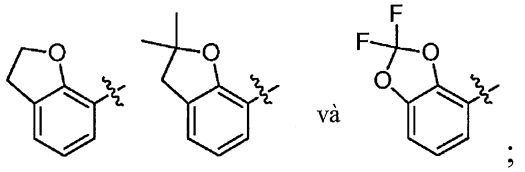
R^i là OH, alkyl OC_1-C_3, NC_3H_6, N(alkyl C_1-C_3)$_2$ hoặc halo;

R^e là OH, alkyl OC_1-C_3, N(alkyl C_1-C_3)$_2$, NC3H_6;

R^4 và R^5 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3;

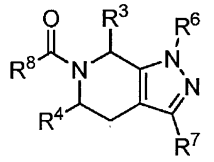
R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m, trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

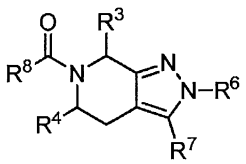


và muối dược dụng của hợp chất có công thức (Ia).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIa) và (IIb):



Công thức (IIa)



Công thức (IIb)

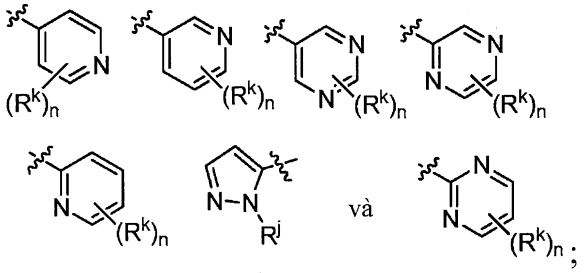
trong đó:

R^3, R^4 và R^6 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3;

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 3 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, và perhaloalkyl;

R^7 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo và alkyl C_1-C_3; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k là halo hoặc alkyl C_1-C_3;

R^j là H hoặc alkyl C_1-C_3; trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bởi một phần tử thế halo hoặc một phần tử thế alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3; và

muối dược dụng của hợp chất có công thức (IIa) và (IIb).

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), tiền dược chất dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), và chất chuyển hóa có dược tính của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) là hợp chất được chọn từ hợp chất được mô tả hoặc lấy làm ví dụ trong phần mô tả chi tiết dưới đây.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm được dùng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính của thụ thể P2X7, chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), tiền dược chất dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), và chất chuyển hóa có dược tính của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb).

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hiệu quả làm thuốc điều biến thụ thể P2X7. Do đó, sáng chế còn bộc lộ phương pháp điều biến hoạt tính thụ thể P2X7, bao gồm cả khi thụ thể này có mặt trong đối tượng, bao gồm bước cho thụ thể P2X7 tiếp xúc với lượng hữu

hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), tiền dược chất dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), và chất chuyển hóa có dược tính của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb).

Theo một phương án khác, sáng chế còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính của thụ thể P2X7, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), tiền dược chất dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), và chất chuyển hóa có dược tính của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb). Phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây sẽ mô tả chi tiết hơn về các phương pháp điều trị này.

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

Mục đích khác của sáng chế là vượt qua hoặc cải thiện ít nhất một trong các nhược điểm bất lợi của các phương pháp luận thông thường và/hoặc giải pháp kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc để tạo ra phương án hiệu quả khác.

Các phương án, đặc trưng, và lợi ích khác của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong phần mô tả chi tiết sáng chế và ví dụ thực hiện sáng chế.

Theo các phương án khác, sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), tiền dược chất dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), và chất chuyển hóa có dược tính của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) mà sẽ được mô tả một cách chi tiết dưới đây trong bản mô tả này.

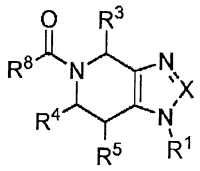
Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig 1 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X đối với hợp chất (R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (Ví dụ 158 và 344);

Fig 2 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X đối với hợp chất (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo [4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (Ví dụ 228).

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I):

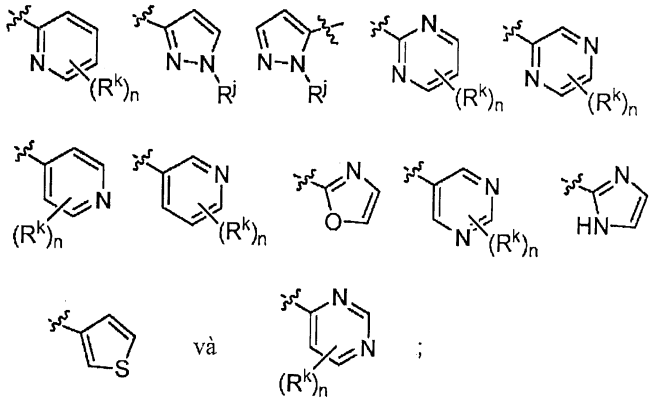


Công thức (I)

trong đó:

R^1 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_4, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxyl, perhaloalkyl và alkoxy;

R^j được chọn độc lập từ H hoặc alkyl C_1-C_3 trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế halo, một phần tử thế OH hoặc một phần tử thế alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là N hoặc CR^2;

R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3;

R^3 là H, perhaloalkyl, alkyl C_1-C_4, alkalkoxy, CH_2R^i, -$C(O)R^e$ hoặc phenyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy;

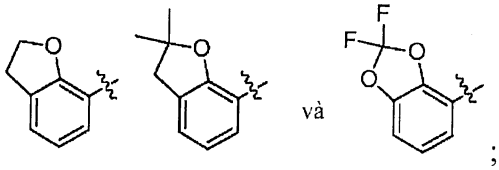
R^i là OH, NC_3H_6, N(alkyl C_1-C_3)$_2$ hoặc halo;

R^e là OH, alkyl OC_1-C_3, N(alkyl C_1-C_3)$_2$, hoặc NC_3H_6;

R^4 và R^5 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3 ;

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

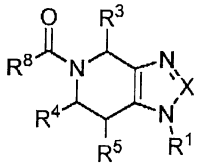
R^8 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



;

và muối dược dụng của hợp chất có công thức (I).

Sáng chế mô tả hợp chất có công thức (Ia):

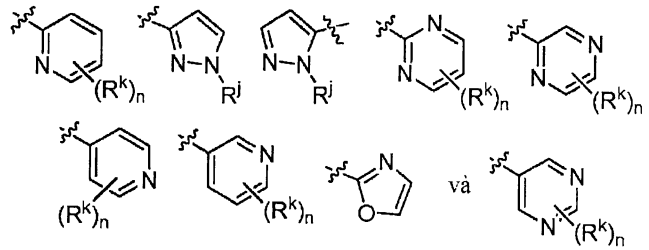


Công thức (Ia)

trong đó:

R^1 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm: halo, alkyl C_1-C_4, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; và

(b) heteroaryl, được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k được chọn từ: H, halo, alkyl C_1-C_3 hoặc alkoxy;

R^j được chọn từ H, alkyl C_1-C_3; trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ chọn được thế bằng halo, OH hoặc alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là N hoặc CR^2;

R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3;

R^3 là H, perhaloalkyl, alkyl C_1-C_4, alkalkoxy, CH_2R^i, -$C(O)R^e$ hoặc phenyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy;

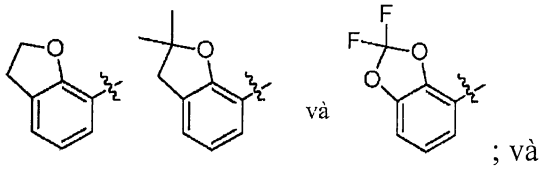
R^i là OH, alkyl OC_1-C_3, NC_3H_6, N(alkyl C_1-C_3)$_2$ hoặc halo;

R^e là OH, alkyl OC_1-C_3, N(alkyl C_1-C_3)$_2$, $NC3H_6$;

R^4 và R^5 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3; và

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:



; và

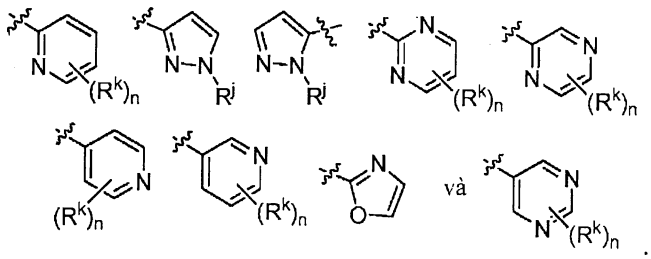
muối dược dụng của hợp chất có công thức (Ia).

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ, hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn từ: halo, alkyl C_1-C_3 , alkoxy, perhaloalkyl hoặc perhaloalkoxy.

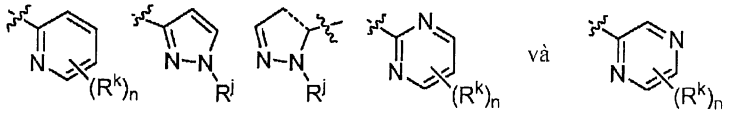
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 3 nhóm được chọn từ: halo, alkyl C_1-C_3 , alkoxy, perhaloalkyl hoặc perhaloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn từ: halo hoặc perhaloalkyl.

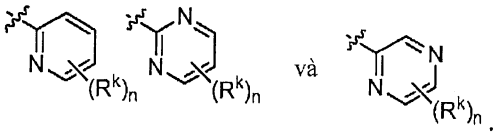
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là heteroaryl, được chọn từ nhóm bao gồm:



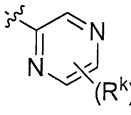
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là heteroaryl, được chọn từ nhóm bao gồm:



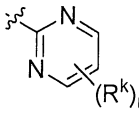
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là heteroaryl, được chọn từ nhóm bao gồm:



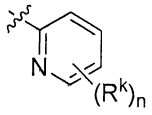
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



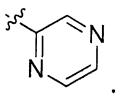
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



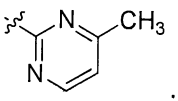
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



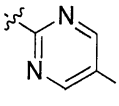
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



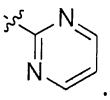
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



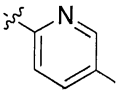
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó X là N.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó X là CR^2.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó X là CR^2 và R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó X là CR^2 và R^2 là H hoặc alkyl thấp C_1-C_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó X là CR^2 và R^2 là H.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^3 là phenyl, tuỳ ý được thế bởi halo, alkyl C_1-C_3 , alkoxy, perhaloalkyl hoặc perhaloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^3 là phenyl, tuỳ ý được thế bởi halo, alkyl C_1-C_3 , alkoxy hoặc perhaloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R3 là phenyl, tuỳ ý được thế bởi halo.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^3 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl C_1-C_4.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^3 là H hoặc alkyl C_1-C_4.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R3 là H.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^3 là alkyl C_1-C_4.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^3 là alkyl C_1-C_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^3 là alkyl C_1-C_2.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^3 là CH_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 và R^5 là H.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 và R^5 là alkyl C_1-C_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 là H và R^5 là alkyl C_1-C_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 là alkyl C_1-C_3 và R^5 là H.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 và R^5 là CH_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 là H và R^5 là CH_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 là CH_3 và R^5 là H.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn từ nhóm bao gồm: halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy.

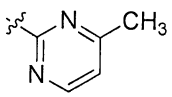
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 2 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn từ nhóm bao gồm: halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là phenyl và R^m được chọn từ nhóm bao gồm: halo, alkyl C_1-C_3 và perhaloalkyl.

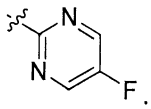
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là phenyl và R^m là halo tại vị trí ortho và R^m là perhaloalkyl tại vị trí meta.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là phenyl và R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta.

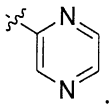
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



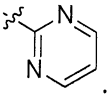
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



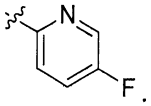
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



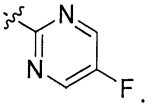
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



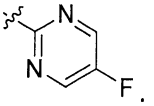
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là CR^2, R^3 là CH_3, R^2, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho, R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



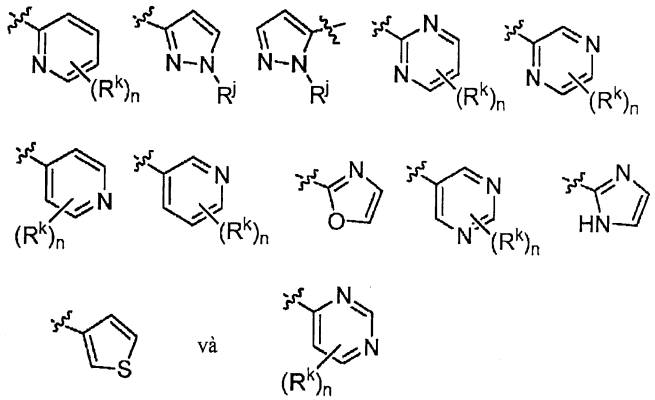
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 và R^4 là H, R^5 là CH_3, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



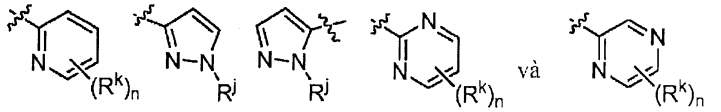
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 và R^4 là H, R^5 là CH_3, R^8 là 4-pyriđyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



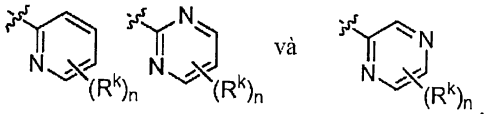
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



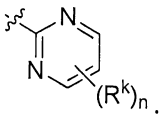
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



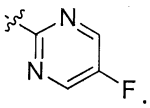
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^1 là heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^1 là:



Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^8 là phenyl.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là phenyl và R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m

được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là 2-pyriđyl, 3-pyriđyl, hoặc 4-pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, perhaloalkyl và perhaloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, R^8 là 4-pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế Rm trong đó Rm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, perhaloalkyl và perhaloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó X là N.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó X là CR^2 và R^2 là H.

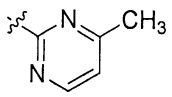
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^3 là CH_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 và R^5 là CH_3.

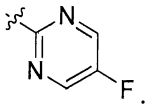
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 là H và R^5 là CH_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó R^4 là CH_3 và R^5 là H.

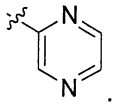
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



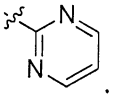
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



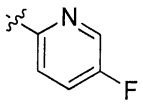
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



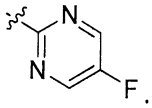
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



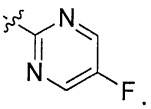
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là CR^2, R^3 là CH_3, R^4 và R^5 là H, R^8 là phenyl, R^m là Cl tại vị trí ortho, R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



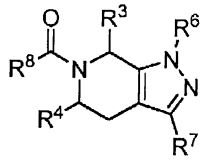
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 và R^5 là H, R^4 là CH_3, R^8 là phenyl, R^m là F tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



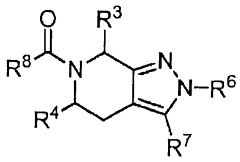
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) trong đó, X là N, R^3 và R^5 là H, R^4 là CH_3, R^8 là 4-pyriđyl, R^m là F tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta và R^1 là:



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb):



Công thức (IIa)



Công thức (IIb)

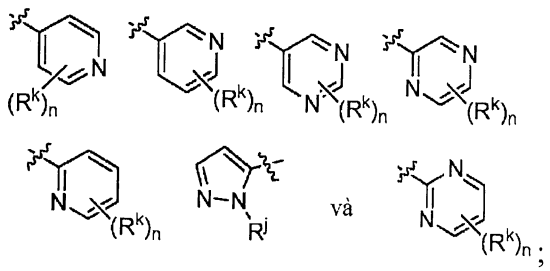
trong đó:

R^3, R^4 và R^6 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3;

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 3 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, và perhaloalkyl;

R^7 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo và alkyl C_1-C_3; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k là halo hoặc alkyl C_1-C_3;

R^j là H hoặc alkyl C_1-C_3; trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bởi một phần tử thế halo hoặc một phần tử thế alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3; và

muối dược dụng của hợp chất có công thức (IIa) và (IIb).

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^8 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 2 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn từ nhóm bao gồm: halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb), trong đó, R^8 là phenyl và R^m được chọn từ nhóm bao gồm: halo, alkyl C_1-C_3 và perhaloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^8 là phenyl và R^m là halo tại vị trí ortho và R^m là perhaloalkyl tại vị trí meta.

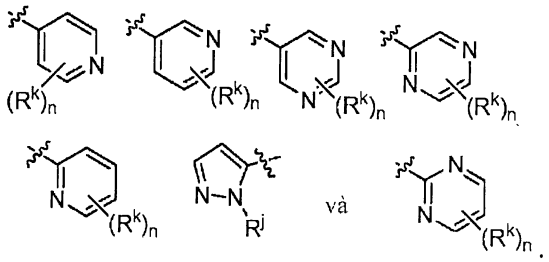
Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^8 là phenyl và R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó R^3 là H và R^4 là CH_3.

Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó R^3 là CH_3 và R^4 là H.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^7 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn từ: halo hoặc alkyl C_1-C_3.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb), trong đó, R^7 là heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb)

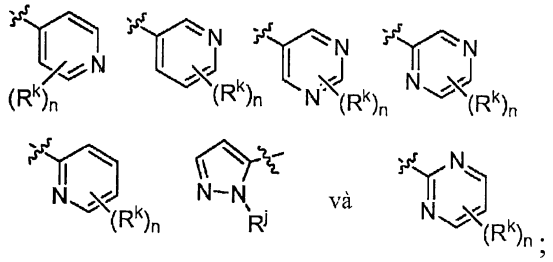
trong đó:

R^3, R^4 và R^6 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3;

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 3 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, và perhaloalkyl;

R^7 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo và alkyl C_1-C_3; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k là halo hoặc alkyl C_1-C_3;

R^j là H hoặc alkyl C_1-C_3; trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bởi một phần tử thế halo hoặc một phần tử thế alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3; và

muối dược dụng của hợp chất có công thức (IIa) và (IIb).

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^8 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 2 đến 3 phần tử thế R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3 và perhaloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^8 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 2 đến 3 phần tử thế R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo và perhaloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^8 là phenyl, tuỳ ý được thế bởi hai nhóm R^m, trong đó R^m là halo tại vị trí ortho và R^m là perhaloalkyl tại vị trí meta.

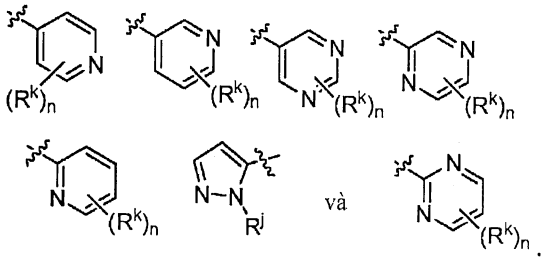
Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^8 là phenyl, tuỳ ý được thế bởi hai nhóm R^m, trong đó R^m là Cl tại vị trí ortho và R^m là CF_3 tại vị trí meta.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó R^3 là H và R^4 là CH_3.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó R^3 là CH_3 và R^4 là H.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) trong đó, R^7 là phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo và alkyl C_1-C_3.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb), trong đó, R^7 là heteroaryl được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất được mô tả trong Bảng 1 sau đây.

Bảng 1. Hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) hoặc (IIb)

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(1H-Pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-điflophenyl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-etyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-isopropyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

Etyl 5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-(2,3-điclobenzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-(2,3-điclobenzoyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

(5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)metanol;

1-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)-N,N-dimetylmetanamin;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-(flometyl)-1-(pyridin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

Axit 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylic;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-N,N-đimetyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxamit;

4-(Azetidin-1-ylcacbonyl)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)metyl 2-clo-3-(triflometyl)benzoat;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-phenyl-2-(triflometyl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4S*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,2-điflo-1,3-benzodioxol-4-yl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-đihyđro-1-benzofuran-7-ylcacbonyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,2-Đimetyl-2,3-đihyđro-1-benzofuran-7--yl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,4-đimetyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-etyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[2,3-điclophenyl]cacbonyl]-1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[2,3-điclophenyl]cacbonyl]-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-muối TFA;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin và 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (1:1);

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclopyriđin-4-yl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyrimiđin-5-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-pyriđin-4-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(2-clo-4-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-(S*)-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-(R*)-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-metoxyphenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-metoxyphenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-(2-floetoxy)phenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclo-4-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3,4-điflo-2-metylphenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo-[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(S*)-(4-clo-2-flophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(4-clo-2-flophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(2,3-điclophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-etyl-4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-metyl-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon;

(R*)-(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(S*)-(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R)-4-metyl-1-(6-metyl-1,6-đihyđropyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4,7-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,6-đimetyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,7-đimetyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-7-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(4-flophenyl)-7-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(oxazol-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-4-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclo-4-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(5-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-(tert-butyl)phenyl)(1-(5-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1,5-đimetyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(5-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(5-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6S)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6S)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-3-phenyl-6,7-đihyđro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-propoxypyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-etylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(3-etylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-2-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(S)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(triflometyl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6S)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7--đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-hyđroxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6S)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)(2-(triflometyl)pyriđin-3-yl)metanon;

(2-clo-4-flophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,6-điclophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-6-flophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-metyl-3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-metyl -1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-etyl -1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-4-(triflometyl)pyriđin-2-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(4-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-4-(triflometyl)pyriđin-2-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(4-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon; và

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

(R*)-(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(S*)-(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon;

(R*)-(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon;

(S*)-(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(1H-imiđazol-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2,3-điclophenyl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-metylphenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(1H-imiđazol-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon;

(S)-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon;

(S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(thiophen-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(thiophen-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-hyđroxy-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(S)-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-hyđroxypyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-hyđroxypyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyriđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(pyrimiđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(pyriđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(pyrazin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(4-flophenyl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(4-flophenyl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon; và

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(pyrazin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất được chọn từ nhóm được mô tả trong Bảng 1A.

Bảng 1A. Hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) hoặc (IIb)

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(1H-Pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-điflophenyl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-etyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-isopropyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

Etyl 5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-(2,3-điclobenzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-(2,3-điclobenzoyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

Etyl 5-(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat;

(5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)metanol;

1-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)-N,N-dimetylmetanamin;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-(flometyl)-1-(pyridin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

Axit 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxyl;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-N,N-đimetyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxamit;

4-(Azetidin-1-ylcacbonyl)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)metyl 2-clo-3-(triflometyl)benzoat;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-phenyl-2-(triflometyl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4S*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,2-điflo-1,3-benzodioxol-4-yl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-đihyđro-1-benzofuran-7-ylcacbonyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,2-Đimetyl-2,3-đihyđro-1-benzofuran-7--yl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,4-đimetyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-etyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[2,3-điclophenyl]cacbonyl]-1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-[2,3-điclophenyl]cacbonyl]-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-muối TFA;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin và 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (1:1);

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclopyriđin-4-yl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyrimiđin-5-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-pyriđin-4-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(2-clo-4-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-(S*)-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-(R*)-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin

5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-metoxyphenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-metoxyphenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-(2-floetoxy)phenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclo-4-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3,4-điflo-2-metylphenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo-[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(S*)-(4-clo-2-flophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(4-clo-2-flophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-3-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(2,3-điclophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-etyl-4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-metyl-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon;

(R*)-(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(S*)-(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R)-4-metyl-1-(6-metyl-1,6-đihyđropyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4,7-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,6-đimetyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,7-đimetyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-7-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(1-(4-flophenyl)-7-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(oxazol-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-4-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclo-4-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(5-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-(tert-butyl)phenyl)(1-(5-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1,5-đimetyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(5-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(5-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-2-flophenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6S)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6S)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-3-phenyl-6,7-đihyđro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-propoxypyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-etylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(3-etylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-2-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(S)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(triflometyl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6S)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7--đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-hyđroxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6S)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)(2-(triflometyl)pyriđin-3-yl)metanon;

(2-clo-4-flophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,6-điclophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-6-flophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-metyl-3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-metyl -1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-etyl -1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-4-(triflometyl)pyriđin-2-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(4-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-4-(triflometyl)pyriđin-2-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(4-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon; và

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất được chọn từ nhóm được mô tả trong Bảng 1B.

Bảng 1B. Hợp chất được chọn có công thức (I), (Ia), (IIa) hoặc (IIb)

(R*)-(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(S*)-(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon;

(R*)-(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon;

(S*)-(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(1H-imiđazol-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2,3-điclophenyl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-metylphenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(1-(1H-imiđazol-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon;

(S)-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon;

(S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(thiophen-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(thiophen-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-hyđroxy-3-(triflometyl)phenyl)metanon;

(S)-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-hyđroxypyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-hyđroxypyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyriđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(pyrimiđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(pyriđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(pyrazin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(4-flophenyl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(4-flophenyl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon; và

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(pyrazin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.

Theo một phương án, sáng chế bộc lộ hợp chất được chọn từ nhóm được mô tả trong Bảng 1C.

Bảng 1C. Hợp chất được chọn có công thức ((IIa) hoặc (IIb))

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-muối TFA;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin : 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (1:1);

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclopyriđin-4-yl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyrimiđin-5-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-pyriđin-4-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin;

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1,5-đimetyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(5-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,4-điclophenyl)(5-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-2-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(triflometyl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-4-flophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,6-điclophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-6-flophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(2-metyl-3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyriđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(pyrimiđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(pyriđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(pyrazin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(4-flophenyl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2,3-điclophenyl)(3-(4-flophenyl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

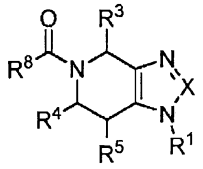
(2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon;

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon; và

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(pyrazin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ dược phẩm chứa:

(a) lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (I):

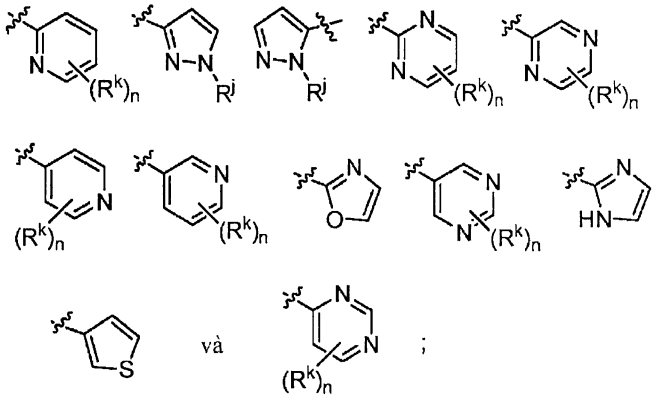


Công thức (I)

trong đó:

R^1 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_4, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxyl, perhaloalkyl và alkoxy;

R^j được chọn độc lập từ H hoặc alkyl C_1-C_3 trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế halo, một phần tử thế OH hoặc một phần tử thế alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là N hoặc CR^2;

R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3;

R^3 là H, perhaloalkyl, alkyl C_1-C_4, alkalkoxy, CH_2R^i, -C(O)R^e hoặc phenyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy;

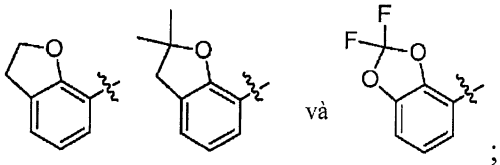
R^i là OH, NC_3H_6, N(alkyl C_1-C_3)$_2$ hoặc halo;

R^e là OH, alkyl OC_1-C_3, N(alkyl C_1-C_3)$_2$, hoặc NC_3H_6;

R^4 và R^5 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3;

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

R^8 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



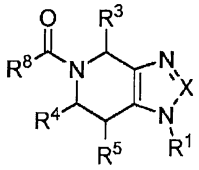
;

và muối dược dụng của hợp chất có công thức (I); và

(b) ít nhất một tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ dược phẩm chứa:

(a) lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (Ia):

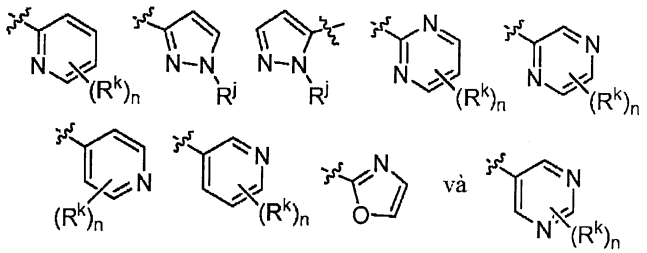


Công thức (Ia)

trong đó:

R^1 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm: halo, alkyl C_1-C_4, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; và

(b) heteroaryl, được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R^8 được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, alkyl C_1-C_3 và alkoxy;

R^j được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl C_1-C_3 tuỳ chọn được thế bằng halo, OH và alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là N hoặc CR^2;

R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3;

R^3 là H, perhaloalkyl, alkyl C_1-C_4, alkalkoxy, CH_2R^i, -$C(O)R^e$ hoặc phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn từ:

halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy;

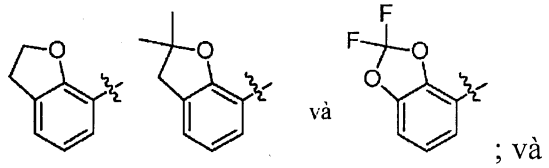
R^i là OH, alkyl OC_1-C_3, NC_3H_6, N(alkyl C_1-C_3)$_2$ hoặc halo;

R^e là OH, alkyl OC_1-C_3, N(alkyl C_1-C_3)$_2$, NC_3H_6;

R^4 và R^5 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3; và

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:



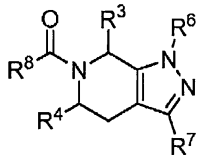
; và

muối dược dụng của hợp chất có công thức (Ia); và

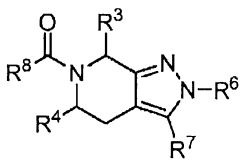
(b) ít nhất một tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ dược phẩm chứa:

(a) lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (IIa) và (IIb):



Công thức (IIa)



Công thức (IIb)

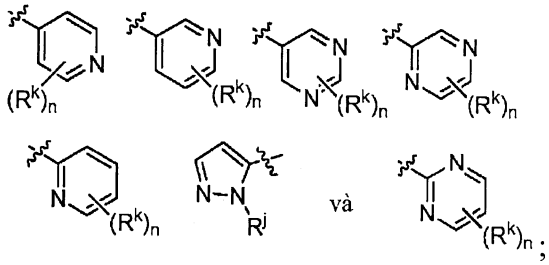
trong đó:

R^3, R^4 và R^6 là H hoặc alkyl C_1-C_3 một cách độc lập;

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 3 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, và perhaloalkyl;

R^7 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo và alkyl C_1-C_3; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k là halo hoặc alkyl C_1-C_3;

R^j là H hoặc alkyl C_1-C_3; trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bởi một phần tử thế halo hoặc một phần tử thế alkoxy; và

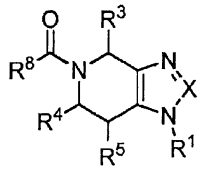
n là số nguyên từ 0 đến 3; và

muối dược dụng của hợp chất có công thức (IIa) và (IIb); và

(b) ít nhất một tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế bộc lộ dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được mô tả trong các Bảng 1, 1A và 1B và ít nhất một tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính của thụ thể P2X7, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (I):

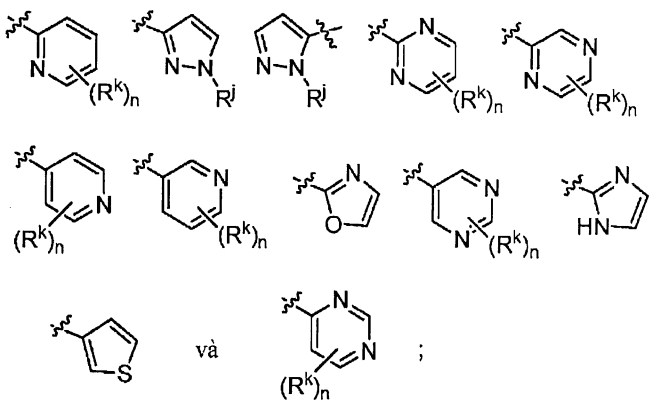


Công thức (I)

trong đó:

R^1 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_4, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



trong đó R^k được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxyl, perhaloalkyl và alkoxy;

R^j được chọn độc lập từ H hoặc alkyl C_1-C_3 trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế halo, một phần tử thế OH hoặc một phần tử thế alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là N hoặc CR^2;

R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3;

R^3 là H, perhaloalkyl, alkyl C_1-C_4, alkalkoxy, CH_2R^i, $-C(O)R^e$ hoặc phenyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy;

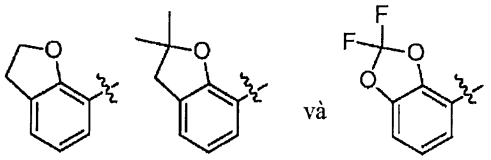
R^i là OH, NC_3H_6, N(alkyl C_1-C_3)$_2$ hoặc halo;

R^e là OH, alkyl OC_1-C_3, N(alkyl C_1-C_3)$_2$, hoặc NC_3H_6;

R^4 và R^5 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3;

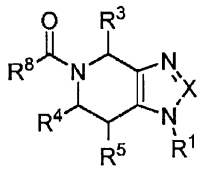
R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

R^8 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



và muối dược dụng của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính của thụ thể P2X7, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (Ia):

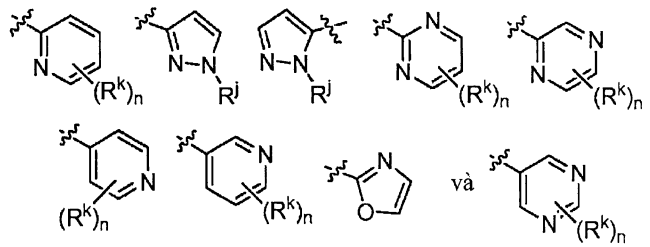


Công thức (Ia)

trong đó:

R^1 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm: halo, alkyl C_1-C_4, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; và

(b) heteroaryl, được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó:

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, alkyl C_1-C_3 và alkoxy;

R^j được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl C_1-C_3 tuỳ chọn được thế bằng halo, OH và alkoxy; và

n có giá trị 0-3;

X là N hoặc CR^2;

R^2 là H, perhaloalkyl hoặc alkyl thấp C_1-C_3;

R^3 là H, perhaloalkyl, alkyl C_1-C_4, alkalkoxy, CH_2R^i, $-C(O)R^e$ hoặc phenyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy;

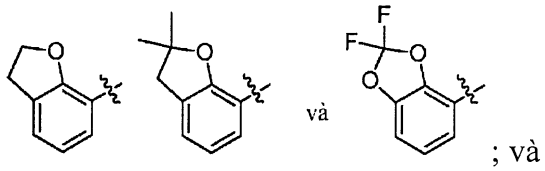
R^i là OH, alkyl OC_1-C_3, NC_3H_6, N(alkyl C_1-C_3)$_2$ hoặc halo;

R^e là OH, alkyl OC_1-C_3, N(alkyl C_1-C_3)$_2$, hoặc NC_3H_6;

R^4 và R^5 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3; và

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, hyđroxy, alkoxy, perhaloalkyl và perhaloalkoxy; hoặc

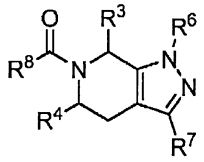
R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:



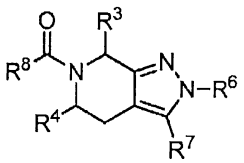
; và

muối dược dụng của hợp chất có công thức (Ia)

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính của thụ thể P2X7, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (IIa) và (IIb):



Công thức (IIa)



Công thức (IIb)

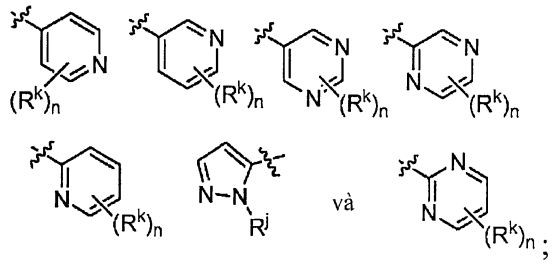
trong đó:

R^3, R^4 và R^6 độc lập là H hoặc alkyl C_1-C_3;

R^8 là phenyl hoặc pyriđyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 3 phần tử thế R^m trong đó R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl C_1-C_3, và perhaloalkyl;

R^7 là (a) phenyl, tuỳ ý được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo và alkyl C_1-C_3; hoặc

(b) heteroaryl, được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



;

trong đó R^k là halo hoặc alkyl C_1-C_3;

R^j là H hoặc alkyl C_1-C_3; trong đó alkyl C_1-C_3 tuỳ ý được thế bởi một phần tử thế halo hoặc một phần tử thế alkoxy; và

n là số nguyên từ 0 đến 3; và

muối dược dụng của hợp chất có công thức (IIa) và (IIb).

Theo các phương án ưu tiên, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ: bệnh thuộc hệ thống viêm và tự miễn như: viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh vẩy nến, sốc nhiễm trùng, viêm da dị ứng, hen suyễn, hen suyễn dị ứng, hen nhẹ đến hen nặng, hen suyễn kháng steroit, xơ hóa phổi tự phát/vô căn, viêm mũi dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính và tăng đáp ứng đường thở; các căn bệnh của hệ thần kinh và thần kinh-miễn dịch như đau thần kinh cấp và mạn tính, đau do sưng viêm, đau tự phát (đau do opioid gây ra, bệnh thần kinh do tiểu đường, đau dây thần kinh sau zona, đau lưng dưới, đau thần kinh do hóa trị gây ra, đau cơ xơ hóa) (Romagnoli, R, et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12(5), 647-661), và các bệnh liên quan và không liên quan đến viêm thần kinh của hệ thần kinh trung ương (CNS) như các rối loạn tâm trạng (chứng trầm cảm nặng, rối loạn trầm cảm nặng, chứng trầm cảm kháng lại điều trị, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm lo âu, lo âu) (Friedle, SA, et al., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2010, 5, 35-45, Romagnoli, R, et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12(5), 647-661), rối loạn giấc ngủ, rối loạn nhận thức, đa xơ cứng (Sharp AJ, et al., J Neuroinflammation. 08/08/2008;5:33, Oyanguren-Desez O, et al., Cell Calcium. 11/2011;50(5):468-72, Grygorowicz T, et al., Neurochem Int. 12/2010;57(7):823-9), co giật động kinh (Engel T, et al., FASEB J. 04/2012;26(4):1616-28, Kim JE, et al. Neurol Res. 11/2009;31(9):982-8, Avignone E, et al., J Neurosci. 10/09/2008;28(37):9133-44), bệnh Parkinson (Marcellino D, et al., J Neural Transm. 06/2010;117(6):681-7), tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer (Diaz-Hernandez JI, et al., Neurobiol Aging. 08/2012;33(8):1816-28, Delarasse C, J Biol Chem. 28/01/2011;286(4):2596-606, Sanz JM, et al., J Immunol. 01/04/2009;182(7):4378-85), bệnh Huntington (Díaz-Hernández M, et al., FASEB J. 06/2009; 23(6):1893-906), bệnh tự kỷ, tổn thương tuỷ sống và thiếu máu cục bộ não/chấn thương sọ não (Chu K, et al., J Neuroinflammation. 18/04/2012;9:69, Arbeloa J, et al., Neurobiol Dis. 03/2012;45(3):954-61).

Sự đối kháng thụ thể P2X7 cũng có thể có lợi trong một số rối loạn liên quan đến căng thẳng. Ngoài ra, sự can thiệp P2X7 cũng có thể có lợi trong các bệnh liên quan tới tim mạch, trao đổi chất, hệ tiêu hóa và niệu sinh dục như tiểu đường (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 07/2004;24(7):1240-5, J Cell Physiol.

01/2013;228(1):120-9), huyết khối (Furlan-Freguia C, et al., J Clin Invest. 07/2011;121(7):2932-44), hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, cao huyết áp (Ji X, et al., Am J Physiol Renal Physiol. 10/2012; 303(8):F1207-15), nhồi máu cơ tim, và loạn chức năng đường tiểu dưới như chứng đái dầm. Sự đối kháng thụ thể P2X7 cũng có thể còn tạo ra chiến lược trị liệu mới cho các rối loạn về xương, như loãng xương/xương quá đặc và cũng có thể điều biến chức năng tiết của các tuyến ngoại tiết. Cũng có giả thuyết là việc ngăn chặn P2X7 có thể có lợi trong điều trị bệnh cườm nước, viêm bàng quang (Martins JP, et al., Br J Pharmacol. 01/2012;165(1):183-96) và hội chứng đường tiểu dưới (Br J Pharmacol. 01/2012;165(1):183-96), IBD/IBS (J Immunol. 01/08/2011;187(3):1467-74. Epub 22/06/ 2011), giấc ngủ, RA/OA, Ho/COPD/suyễn, bệnh tim mạch, GN, tắc niệu quản, đái tháo đường, tăng huyết áp, nhiễm trùng huyết, thiếu máu, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Chaga, bệnh Chlamydia, u nguyên bào thần kinh, lao phổi, bệnh thận đa nang, và đau nửa đầu.

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính của thụ thể P2X7, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm: viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh vẩy nến, sốc nhiễm trùng, viêm da dị ứng, hen suyễn, hen suyễn dị ứng, hen nhẹ đến hen nặng, hen suyễn kháng steroit, xơ hóa phổi tự phát/vô căn, viêm mũi dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính và tăng đáp ứng đường thở; các căn bệnh thuộc hệ thần kinh và thần kinh-miễn dịch như đau thần kinh cấp và mạn tính, đau do sưng viêm, đau tự phát (đau do opioid gây ra, bệnh thần kinh do tiểu đường, đau dây thần kinh sau zona, đau lưng dưới, đau thần kinh do hóa trị gây ra, đau cơ xơ hóa); các bệnh liên quan và không liên quan đến viêm thần kinh của hệ thần kinh trung ương (CNS) như các rối loạn tâm trạng (chứng trầm cảm nặng, rối loạn trầm cảm nặng, chứng trầm cảm kháng lại điều trị, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm lo âu, lo âu), rối loạn giấc ngủ, rối loạn nhận thức, đa xơ cứng, co giật động kinh, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh tự kỷ, tổn thương tuỷ sống và thiếu máu cục bộ não/chấn thương sọ não, rối loạn liên quan đến căng thẳng; các bệnh liên quan tới tim mạch, trao đổi chất, hệ tiêu hóa và niệu sinh dục như tiểu đường, đái tháo đường, huyết khối, hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn, bệnh tim do thiếu máu cục bộ,

bệnh thiếu máu, cao huyết áp, bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim, và loạn chức năng đường tiểu dưới như chứng đái dầm, hội chứng đường tiểu dưới, bệnh thận đa nang, viêm cầu thận, các rối loạn về xương, như loãng xương/xương quá đặc, cườm nước, viêm bàng quang, ho, tắc niệu quản, nhiễm trùng huyết, thiếu máu, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Chaga, bệnh Chlamydia, u nguyên bào thần kinh, lao phổi, và đau nửa đầu.

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính của thụ thể P2X7, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh trầm cảm kháng lại điều trị.

Sáng chế sẽ được mô tả đầy đủ hơn thông qua phần mô tả sau đây, bao gồm bảng thuật ngữ và các ví dụ kèm theo. Để ngắn gọn, phần mô tả về các tài liệu công bố, bao gồm các bằng sáng chế, được dẫn trong bản mô tả này cũng được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "bao gồm", "chứa", "gồm có" được sử dụng với ý nghĩa mở và không bị giới hạn.

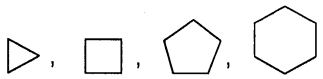
Thuật ngữ “alkyl” chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl (Me, mà cũng có thể được minh họa theo cấu trúc bởi biểu tượng, “/”), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và các nhóm mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và các kiến thức trong bản mô tả này, có thể được coi là tương đương với một trong các nhóm ví dụ bất kỳ đã nêu. Thuật ngữ alkyl C_1-C_3 chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon trong mạch. Thuật ngữ alkyl C_1-C_4 chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch.

Thuật ngữ "alkoxy" bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh với một đầu oxy liên kết nhóm alkyl với phần còn lại của phân tử. Alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentoxy, v.v.

Thuật ngữ “alkalkoxy” chỉ nhóm alkyl-O-alkyl, trong đó alkyl được định nghĩa như trên. Các nhóm này bao gồm methylenemethoxy ($-CH_2OCH_3$) và ethylenemethoxy ($-CH_2CH_2OCH_3$).

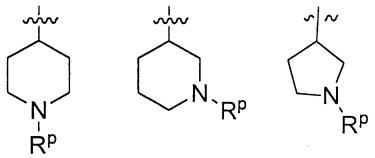
Thuật ngữ "hyđroxyl" và "hyđroxy" chỉ nhóm –OH.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ vòng cacbon bão hòa có từ 3 đến 6 nguyên tử vòng trên một vòng cacbon. Các ví dụ minh họa về nhóm xycloalkyl bao gồm các nhóm sau, ở dạng nhóm được liên kết phù hợp:



Thuật ngữ "xycloalkyl C_3-C_4" chỉ vòng cacbon bão hòa có từ 3 đến 4 nguyên tử vòng.

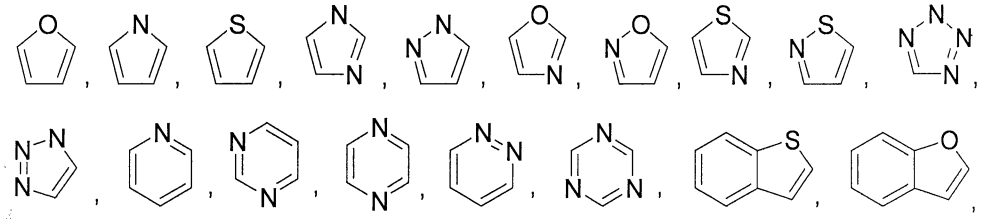
"Heteroxycloalkyl" (xycloalkyl dị vòng) chỉ cấu trúc đơn vòng bão hòa và có từ 4 đến 6 nguyên tử vòng trên một cấu trúc vòng được chọn từ các nguyên tử cacbon và một nguyên tử nitơ. Các ví dụ minh họa, ở dạng nhóm được liên kết phù hợp, bao gồm:



Thuật ngữ "aryl" chỉ vòng cacbon thơm đơn vòng (cấu trúc vòng có tất cả nguyên tử vòng đều là cacbon) có 6 nguyên tử trên một vòng. (Các nguyên tử cacbon trong các nhóm aryl là sp^2 lai hóa).

Thuật ngữ "phenyl" đại diện cho nhóm sau:

Thuật ngữ "heteroaryl" chỉ dị vòng đơn hoặc dị vòng hai vòng ngưng tụ (cấu trúc vòng có các nguyên tử vòng được chọn từ các nguyên tử cacbon và tối đa 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh) có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng trên một dị vòng. Các ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl bao gồm các nhóm sau, ở dạng nhóm được liên kết phù hợp:



Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định được rằng các nhóm heteroaryl, xycloalkyl, aryl và heteroxycloalkyl được mô tả chỉ với mục đích

minh họa, và cũng có thể chọn thêm các nhóm khác trong phạm vi định nghĩa của các thuật ngữ này.

Thuật ngữ "xyano" chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ "halo" chỉ clo, flo, brom hoặc iot.

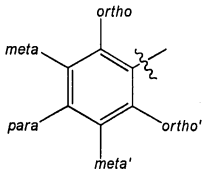
Thuật ngữ "perhaloalkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch tùy chọn có thể thay thế các hyđro bằng các halogen. Các ví dụ về các nhóm perhaloalkyl bao gồm triflometyl (CF_3), điflometyl (CF_2H), monoflometyl (CH_2F), pentafluoroethyl (CF_2CF_3), tetrafloetyl ($CHFCF_3$),monofloetyl (CH_2CH_2F), trifloetyl (CH_2CF_3), tetraflotriflometyletyl (-$CF(CF_3)_2$), và các nhóm mà theo người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và các kiến thức cung cấp trong bản mô tả này, có thể được coi là tương đương với một trong các nhóm ví dụ bất kỳ đã nêu.

Thuật ngữ "perhaloalkoxy" chỉ nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch tùy chọn có thể thay thế các hyđro bằng các halogen. Các ví dụ về các nhóm perhaloalkoxy bao gồm triflometoxy (OCF_3), điflometoxy (OCF_2H), monoflometoxy (OCH_2F), momofloetoxy (OCF_2CF_2F), pentafloetoxy (OCF_2CF_3), tetrafloetoxy ($OCHFCF_3$), trifloetoxy (OCH_2CF_3), tetraflotriflometyletoxy (-$OCF(CF_3)_2$), và các nhóm mà theo người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và các kiến thức cung cấp trong bản mô tả này, có thể được coi là tương đương với một trong các nhóm ví dụ bất kỳ đã nêu.

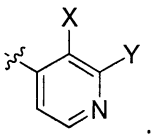
Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nhóm hoặc gốc cụ thể có mang một hoặc nhiều phần tử thay thế. Thuật ngữ "không được thế" có nghĩa là nhóm cụ thể không mang phần tử thay thế. Thuật ngữ "tuỳ ý được thế" có nghĩa là nhóm cụ thể được hoặc không được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thay thế. Trong khi thuật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

Các thuật ngữ "para", "meta", và "ortho" có các ý nghĩa được hiểu thông dụng trong ngành. Do đó, ví dụ, nhóm phenyl được thế hoàn toàn có các phần tử thay thế ở cả hai vị trí "ortho"(o) liền kề với điểm gắn của vòng phenyl, cả hai vị trí "meta" (m) và một vị trí "para" (p) đối diện với điểm gắn. Để làm rõ hơn vị trí các

phần tử thế trên vòng phenyl, 2 vị trí ortho khác nhau sẽ được chỉ định là ortho và ortho' và 2 vị trí meta khác nhau là meta và meta' như minh họa dưới đây.



Khi đề cập đến các phần tử thế trong nhóm pyriđyl, các thuật ngữ "para", "meta", và "ortho" chỉ sự bố trí vị trí một phần tử thế tương quan với điểm gắn của vòng pyriđyl. Ví dụ, cấu trúc bên dưới được mô tả là 4-pyriđyl với phần tử thế X tại vị trí ortho và phần tử thế Y tại vị trí meta:



Để mô tả ngắn gọn, một số thuật ngữ thể hiện số lượng trong bản mô tả này không dùng với thuật ngữ "khoảng". Tuy nhiên cần phải hiểu rằng cho dù thuật ngữ "khoảng" được nêu rõ ràng hay ẩn ý, mỗi số lượng trong bản mô tả này đều có nghĩa là chỉ giá trị xác định thực tế, và bao gồm số xấp xỉ với giá trị đó, điều này có thể hiểu được theo thực hành thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các số tương đương và xấp xỉ do những điều kiện đo lường và/hoặc thí nghiệm cho giá trị được cho. Khi hiệu suất được thể hiện dưới dạng phần trăm, hiệu suất này chỉ khối lượng tối đa của một nhóm có thể thu được trong các điều kiện hệ số tỷ lượng. Các nồng độ được thể hiện dưới dạng phần trăm chỉ các tỷ lệ khối lượng, trừ khi được quy định khác.

Các thuật ngữ dung dịch "đệm" hoặc dung dịch "chất đệm" được sử dụng thay đổi cho nhau trong bản mô tả này theo nghĩa tiêu chuẩn của chúng. Các dung dịch đệm được sử dụng để kiểm soát độ pH của môi trường, và việc chọn và sử dụng và chức năng của chúng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, xem, G.D Considine, Van Nostrands Enxyclopedia of Chemistry, p. 261, 5th ed (2005), mô tả, ngoài các chủ đề khác, các dung dịch đệm và sự liên quan giữa các nồng độ của thành phần đệm với độ pH của chất đệm. Ví dụ, dung dịch đệm thu được bằng cách cho $MgSO_4$ và $NaHCO_3$ vào một dung dịch theo tỷ lệ trọng lượng 10:1 để kiểm soát độ pH của dung dịch ở mức khoảng 7,5.

Công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này là nhằm thể hiện hợp chất có các cấu trúc được mô tả theo công thức cấu trúc, cũng như các biến thể khác hoặc dạng khác của hợp chất. Cụ thể, hợp chất có công thức bất kỳ được cho trong tài liệu có thể có tâm không đối xứng, do đó tồn tại dưới nhiều dạng đồng phân đối ảnh khác nhau. Tất cả các chất đồng phân quang học của hợp chất có công thức tổng quát, và các hỗn hợp của chúng, đều được coi là thuộc phạm vi của công thức này. Do đó, công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này là nhằm thể hiện raxemat (chất triệt quang), một hoặc nhiều dạng đồng phân đối ảnh, một hoặc nhiều dạng đồng phân không đối ảnh, một hoặc nhiều dạng đồng phân cấu hình riêng, và các hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, một số cấu trúc nhất định có thể tồn tại dưới dạng đồng phần hình học (tức là các chất đồng phân cis và trans) như các chất đồng phân hỗ biến, hoặc đồng phân cấu hình riêng.

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

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

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

khác về sự hỗ biến là các dạng aci-và nitro- của nitrometan, tương tự cũng được hình thành bằng cách cho xử lý với axit hoặc bazơ.

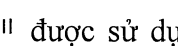
Các dạng hỗ biến có thể phù hợp với sản phẩm kết quả của phản ứng hóa học tối ưu và hoạt tính sinh học của hợp chất đang đề cập.

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

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

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

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

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

Ngoài ra, công thức bất kỳ cho trong bản mô tả này cũng chỉ các hyđrat, solvat và đa hình của hợp chất đó, và các hỗn hợp của chúng, kể cả khi các dạng này không được liệt kê rõ. Một số hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) hoặc muối dược dụng của chúng có thể được thu dưới dạng solvat. Các solvat bao gồm các chất

được tạo thành từ sự tương tác hoặc tạo phức của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều dung môi, dưới dạng dung dịch hoặc dạng rắn hoặc tinh thể. Theo một số phương án, dung môi là nước và do đó solvat là các hyđrat. Ngoài ra, một số dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) hoặc muối dược dụng của chúng có thể được thu dưới dạng đồng tinh thể (co-crystal). Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) thu được dưới dạng tinh thể. Theo một số phương án khác, dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) có hình khối trong tự nhiên. Theo một số phương án khác, muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) thu được dưới dạng tinh thể. Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) thu được dưới dạng một hoặc vài dạng đa hình, là hỗn hợp của các dạng tinh thể, dạng đa hình hoặc dạng vô định hình. Trong các phương án khác, hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) chuyển hoá trong dung dịch giữa một hoặc nhiều dạng tinh thể và/hoặc các dạng đa hình.

Phần mô tả liên quan đến hợp chất trong bản mô tả này nghĩa là đề cập tới: (a) dạng thực tế được mô tả của hợp chất đó, và (b) dạng bất kỳ của hợp chất đó trong môi trường trong đó hợp chất được xét khi đặt tên. Ví dụ, phần mô tả liên quan đến hợp chất như R-COOH, bao gồm phần mô tả liên quan đến chất bất kỳ trong các chất, ví dụ, $R\text{-}COOH_{(rắn)}$, $R\text{-}COOH_{(keo)}$, và $R\text{-}COO^{-}{}_{(tan)}$. Trong ví dụ này, R-COOH(rắn) chỉ hợp chất rắn, ví dụ trong thuốc viên hoặc một số dược phẩm rắn khác; $R\text{-}COOH_{(keo)}$ chỉ dạng không phân ly của hợp chất trong dung môi; và $R\text{-}COO^{-}{}_{(tan)}$ chỉ dạng phân ly của hợp chất trong dung môi, như dạng phân ly của hợp chất trong môi trường chứa nước, cho dù dạng phân ly này dẫn xuất từ R-COOH, từ muối của chúng, hay từ dạng bất kỳ nào khác tạo ra $R\text{-}COO^{-}$ dựa vào sự phân ly trong môi trường liên quan. Trong một ví dụ khác, cụm từ như "cho thực thể tiếp xúc với hợp chất có công thức R-COOH" chỉ sự tiếp xúc của thực thể này với dạng, hoặc các dạng, của hợp chất R-COOH tồn tại trong môi trường trong đó diễn ra sự tiếp xúc. Trong một ví dụ khác, cụm từ như "cho một thực thể phản ứng với hợp chất có công thức R-COOH" chỉ sự phản ứng của (a) thực thể này dưới dạng, hoặc các dạng, hóa học phù hợp, của thực thể đó, trong môi trường trong đó diễn ra phản ứng, với (b) dạng, hoặc các dạng, phù hợp về mặt hóa học, của hợp chất R-COOH trong môi trường trong đó diễn ra phản ứng. Theo đó, nếu ví dụ thực thể này trong môi trường chứa nước, cần hiểu là R-

COOH cũng trong cùng môi trường, và do đó thực thể đang tiếp xúc với các hợp cháta như R-$COOH_{(ch.n)}$ và/hoặc R-$COO^-_{(ch.n)}$, trong đó "(ch.n)" là viết tắt của "chứa nước" theo nghĩa thông dụng của nó trong hóa học và sinh hóa học. Nhóm chức axit carboxylic đã được chọn trong các ví dụ về danh pháp này; việc chọn này tuy nhiên không có ý giới hạn mà chỉ có mục đích minh họa cho sáng chế. Cần hiểu rằng các ví dụ tương tự có thể được mô tả dưới dạng các nhóm chức khác, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, hyđroxyl, các thành phần nitơ bazơ, như các amin, và nhóm khác bất kỳ tương tác hoặc biến đổi theo các cách thức đã biết trong môi trường chứa hợp chất. Các tương tác và biến đổi này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự phân ly, kết hợp, hỗ biến, sự dung môi phân, bao gồm hyđrat hóa, sự bổ sung proton (proton hóa) và sự tách proton. Bản mô tả này không mô tả thêm các ví dụ bởi các tương tác và biến đổi này trong môi trường đã cho đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

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

không được nêu rõ. Tuy nhiên, chúng cũng là một phần của các phương án theo sáng chế. Do đó, không có thêm bất kỳ ví dụ nào khác bởi các tương tác và biến đổi này trong môi trường đã cho dẫn tới các dạng khác nhau của hợp chất đã cho là đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

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

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

Theo phần mô tả trên đây về phép chỉ định và danh pháp, cần phải hiểu phần mô tả cụ thể đối với một nhóm tổ hợp trong bản mô tả này có nghĩa, trong trường hợp có nghĩa về hóa học và trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác đi, là phần mô tả độc lập đối với các phương án của nhóm tổ hợp này, và phần mô tả cho từng phương án có thể của các tập con của nhóm tổ hợp được nêu rõ.

Sáng chế còn bao gồm muối dược dụng của hợp chất (I), (Ia), (IIa) và (IIb), tốt hơn là của hợp chất được mô tả trên đây và của hợp chất cụ thể được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này và các phương pháp điều trị sử dụng các muối này.

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

"Muối dược dụng" có nghĩa là muối của axit tự do hoặc bazơ tự do của một hợp chất được biểu diễn theo công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), không độc, chấp nhận được về mặt sinh học, hoặc phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho đối tượng. Muối này phải có dược tính mong muốn của hợp chất gốc. Xem, G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665–72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, và Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stah and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Muối dược dụng là các muối có hiệu quả về mặt dược lý và phù hợp tiếp xúc với các mô của bệnh nhân mà không có độc tính, phản ứng kích ứng, dị ứng quá mức. Hợp chất có công thức (I), (IIa) hoặc (IIb) có thể có nhóm có tính axit đủ hiệu quả, nhóm có tính bazơ đủ hiệu quả, hoặc cả hai loại nhóm chức này, và theo đó phản ứng với một số bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và một số axit vô cơ hoặc hữu cơ, để tạo thành muối dược dụng.

Ví dụ về muối dược dụng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit bisulfit, phosphat, monohyđro-phosphat, đihyđrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clo, bromua, iođua, axetat, propionat, đecanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, sucxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyne-1,4-dioat, hexyne-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat,

metylbenzoat, đinitrobenzoat, hyđroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, γ-hyđroxybutyrat, glycolat, tartrat, metan-sulfonat, propansulfonat, naptalen-1-sulfonat, naptalen-2-sulfonat, và manđelat.

Khi các hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) chứa nitơ có tính bazơ, các muối dược dụng được điều chế bằng phương pháp phù hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, xử lý các bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit clohyđric, axit bromhyđric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, v.v., hoặc bằng axit hữu cơ, như axit axetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit stearic, axit lactic, ascorbic axit, axit maleic, axit hyđroxymaleic, axit isethionic, axit sucxinic, axit valeric, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit oleic, axit palmitic, axit lauric, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hyđroxy, như axit manđelic, axit xitric, hoặc axit tartaric, axit amin như axit aspartic, axit glutaric hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic, 2-axit axetoxybenzoic, axit naphtoic, hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit laurylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, hỗn hợp thích hợp bất kỳ của các axit như các loại được mô tả làm ví dụ trong bản mô tả này, và axit bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng được coi là phần tử thế chấp nhận được hoặc tương đương trên cơ sở hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Axit, như axit carboxylic hoặc axit sulfonic, muối dược dụng được điều chế bằng phương pháp phù hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin (bậc một, bậc hai hoặc hoặc bậc ba), hyđroxit kim loại kiềm, hyđroxit kim loại kiềm thổ, hỗn hợp thích hợp bất kỳ của bazơ như các loại được mô tả làm ví dụ trong bản mô tả này, và bazơ bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng được coi là phần tử thay thế chấp nhận được hoặc tương đương trên cơ sở hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ minh họa của các muối thích hợp bao gồm các muối hữu cơ có nguồn gốc từ các axit amin, như N-metyl-D-glucamin, lysin, colin, glyxin và arginin, amoniac, cacbonat, bicacbonat, amin bậc một, bậc hai, và amin bậc ba, và các amin vòng, như trometamin, benzylamin, pyroliđin, piperiđin, morpholin, và piperazin, và muối vô cơ có nguồn gốc từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm, và lithi.

Sáng chế còn đề cập đến tiền dược chất dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), và sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bằng cách sử dụng tiền dược chất dược dụng này. Thuật ngữ "tiền chất" nghĩa là tiền chất của hợp chất cụ thể mà, sau khi cho đối tượng sử dụng, sẽ tạo ra hợp chất trong cơ thể sống qua quy trình hóa học hoặc sinh lý học như sự phân tách enzym hoặc dung môi phân, hoặc trong các điều kiện sinh lý (ví dụ tiền chất được đưa vào môi trường có độ pH sinh lý được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I), (IIa) hoặc (IIb)). Tiền dược chất dược dụng" là dược chất không độc, chấp nhận được về mặt sinh học, và phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho đối tượng. Các quy trình minh họa về cách chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất phù hợp được mô tả, ví dụ trong "Design of Prodrugs", btv. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Ví dụ về tiền dược chất bao gồm các hợp chất có gốc axit amin, hoặc chuỗi polypeptit của hai hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit amin, liên kết đồng hóa trị qua liên kết amit hoặc este với nhóm axit carboxylic, hyđroxyl, amino tự do của hợp chất có công thức (I), (IIa) hoặc (IIb). Ví dụ về các gốc axit amin bao gồm hai mươi axit amin tự nhiên, thường được chỉ định bởi ba chữ cái, cũng như 4-hyđroxyprolin, hyđroxylysin, đemosin, isođemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gamma-aminobutyric, xitrullin homoxystein, homoserin, ornithin và metionin sulfon.

Loại khác của các tiền dược chất có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách tạo dẫn xuất các nhóm carboxyl tự do có cấu trúc của công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) như amit hoặc este alkyl. Ví dụ về các amit bao gồm các loại có nguồn gốc từ amoniac, amin alkyl C_{1-6} bậc một và amin đi(alkyl C_{1-6}) bậc hai. Các amin bậc hai bao gồm các gốc vòng với 5 hoặc 6 thành phần heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl. Ví dụ về các amit bao gồm các loại có nguồn gốc từ amoniac, amin alkyl C_{1-3} bậc một và amin đi(alkyl C_{1-2}). Các ví dụ về các este của sáng chế bao gồm alkyl C_{1-7}, xycloalkyl C_{5-7}, phenyl, và phenyl(alkyl C_{1-6}) este. Các este ưu tiên bao gồm metyl este. Tiền dược chất cũng có thể được điều chế bằng cách tạo dẫn xuất các nhóm hyđroxy tự do sử dụng các nhóm bao gồm hemisuxcinat, este phosphat, đimetylaminoaxetat, và phosphoryloxymetyloxycacbonyl, theo các quy trình trong Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Các dẫn xuất carbamat của hyđroxy và các nhóm amino cũng có thể tạo nên tiền dược chất. Các dẫn xuất

carbamat, este sulfonat, và este sulfonat của các nhóm hyđroxy cũng có thể tạo nên tiền dược chất. Việc tạo dẫn xuất của nhóm hyđroxy như (axyloxy)metyl và (axyloxy)etyl este, trong đó nhóm axyl có thể là alkyl este, tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều ete, amin, hoặc các nhóm chức axit carboxylic, hoặc trường hợp mà các nhóm axyl là este axit amin như mô tả ở trên, cũng là hữu hiệu để sử dụng để tạo các tiền dược chất. Tiền dược chất loại này có thể được điều chế như mô tả trong Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18. Amin tự do cũng có thể được tạo dẫn xuất như amit, sulfamit hay phosphonamit. Tất cả các gốc tiền dược này có thể kết hợp với các nhóm bao gồm ete, amin, và các nhóm chức axit carboxylic.

Sáng chế còn đề cập đến chất chuyển hóa dược tính của hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb), mà có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế. "Chất chuyển hóa dược tính" có nghĩa là sản phẩm trao đổi chất có hoạt tính dược trong hợp chất có công thức (I), (IIa) hoặc (IIb) hoặc muối của chúng. Các tiền dược chất và chất chuyển hóa hoạt tính của hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường có sẵn hoặc được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); và Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., btv, Harwood Academic Publishers, 1991).

Các hợp chất có công thức (I), (Ia), (IIa) và (IIb) và các muối dược dụng của chúng, tiền dược chất dược dụng, và chất chuyển hóa dược tính theo sáng chế là hợp chất có hiệu quả trong sử dụng làm thuốc điều biến thụ thể P2X7 trong các phương pháp của sáng chế. Khi làm thuốc điều biến, hợp chất có thể hoạt tính như chất đối kháng thụ thể, chất chủ vận, hoặc chất chủ vận ngược. Thuật ngữ "thuốc điều biến" bao gồm cả chất ức chế và chất hoạt hóa, trong đó "chất ức chế" chỉ hợp chất làm giảm, ngăn chặn, làm mất hoạt tính, làm giảm nhạy hoặc giảm biểu hiện của biểu hiện hoặc hoạt tính của thụ thể P2X7, và "chất hoạt hóa" là hợp chất làm tăng, hoạt hóa, hỗ trợ, tăng nhạy hoặc tăng mức biểu hiện hoặc hoạt tính của thụ thể P2X7.

Thuật ngữ "điều trị", "trị" hoặc "chữa trị" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ việc cho đối tượng sử dụng hoạt chất hoặc dược phẩm theo sáng chế với mục đích tạo các hiệu quả chữa bệnh hoặc phòng bệnh thông qua việc điều biến hoạt tính của thụ thể P2X7. Việc điều trị bao gồm đẩy lùi, cải thiện, giảm, ức chế sự tiến triển của, làm giảm mức độ nghiêm trọng của, hoặc ngăn chặn bệnh, rối loạn, hay tình trạng bệnh lý, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn, hay tình trạng trung gian qua việc điều biến hoạt tính của thụ thể P2X7. Thuật ngữ "đối tượng" chỉ đối tượng bệnh nhân là động vật có vú cần điều trị, như người.

Do đó, sáng chế còn mô tả phương pháp sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều trị bệnh cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý trung gian bởi hoạt tính của thụ thể P2X7, như: viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh vẩy nến, sốc nhiễm trùng, viêm da dị ứng, hen suyễn, hen suyễn dị ứng, hen nhẹ đến hen nặng, hen suyễn kháng steroit, xơ hóa phổi tự phát/vô căn, viêm mũi dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) và tăng đáp ứng đường thở; các bệnh thuộc hệ thần kinh và thần kinh-miễn dịch như đau thần kinh cấp và mạn tính, đau do sưng viêm, đau tự phát (đau do opioid gây ra, bệnh thần kinh do tiểu đường, đau dây thần kinh sau zona, đau lưng dưới, đau thần kinh do hóa trị gây ra, đau cơ xơ hóa); các bệnh liên quan và không liên quan đến viêm thần kinh của hệ thần kinh trung ương (CNS) như các rối loạn tâm trạng (chứng trầm cảm nặng, rối loạn trầm cảm nặng, chứng trầm cảm kháng lại điều trị, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm lo âu, lo âu), rối loạn giấc ngủ, rối loạn nhận thức, đa xơ cứng, co giật động kinh, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh tự kỷ, tổn thương tuỷ sống và thiếu máu cục bộ não/chấn thương sọ não, rối loạn liên quan đến căng thẳng; các bệnh liên quan tới tim mạch, trao đổi chất, hệ tiêu hóa và niệu sinh dục như tiểu đường, đái tháo đường, huyết khối, hội chứng ruột kích thích IBD, bệnh Crohn, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, bệnh thiếu máu, cao huyết áp, bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim, và loạn chức năng đường tiểu dưới như chứng đái dầm, hội chứng đường tiểu dưới, bệnh thận đa nang, viêm cầu thận (GN), các rối loạn về xương, như loãng xương/xương quá đặc, cườm nước, viêm bàng quang, ho, tắc niệu quản, nhiễm trùng huyết, thiếu máu, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Chaga, bệnh Chlamydia, u nguyên bào thần kinh, lao phổi, và đau nửa đầu.

Trong các phương pháp điều trị của sáng chế, lượng hữu hiệu dược chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này. "Lượng hữu hiệu" chỉ lượng hoặc liều lượng đủ để mang lại hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn ở bệnh nhân cần điều trị đối với bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý xác định. Lượng hữu hiệu hoặc liều lượng của các hợp chất của sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường như lấy mẫu, nghiên cứu tăng liều hoặc thử nghiệm lâm sàng, và bằng cách xem xét các yếu tố thông thường, ví dụ, chế độ hoặc đường dùng thuốc hay truyền thuốc, dược động học của hợp chất, mức độ nghiêm trọng và giai đoạn của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng, điều trị hiện tại hoặc trước đó của đối tượng, tình trạng sức khỏe và đáp ứng với thuốc của đối tượng, và sự đánh giá của các bác sĩ điều trị. Ví dụ về liều là trong khoảng từ khoảng 0,001 đến khoảng 200 mg hợp chất trên mỗi kg trọng lượng cơ thể của đối tượng mỗi ngày, tốt nhất khoảng 0,05 đến 100 mg/kg/ngày, hoặc khoảng 1 đến 35 mg/kg/ngày, trong các liều đơn vị hay được chia ra (ví dụ, BID, TID, QID). Đối với một người 70 kg, liều lượng thích hợp, ví dụ, là từ khoảng 0,05 đến khoảng 7 g/ngày, hoặc khoảng 0,2 đến 2,5 g/ngày.

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

Ngoài ra, các hoạt chất của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thành phần hoạt tính bổ sung trong điều trị các tình trạng trên. Các hoạt chất khác có thể cùng được dùng một cách riêng rẽ với hoạt chất của các hợp chất của Bảng 1, 1A hoặc 1B hoặc cùng với hoạt chất này trong dược phẩm theo sáng chế. Theo phương án, hoạt chất khác là các hoạt chất được biết hoặc được phát hiện là có hiệu quả trong điều trị các bệnh, rối loạn hoặc các bệnh trung gian bởi hoạt tính P2X7, như một loại thuốc điều hoà P2X7 hoặc một hợp chất khác có hoạt tính chống lại một mục tiêu khác liên quan đến các tình trạng, rối loạn, hay bệnh cụ thể. Sự kết hợp có thể làm tăng hiệu lực (ví dụ, bằng cách bao gồm trong sự kết hợp một hợp chất có khả năng tạo hiệu lực

hoặc hiệu quả cho hoạt chất theo sáng chế), giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ, hoặc giảm liều yêu cầu của các hoạt chất theo sáng chế.

Các hoạt chất của sáng chế được sử dụng, riêng rẽ hoặc kết hợp với một hay nhiều hoạt chất khác, để tạo ra dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế chứa: (a) lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất theo sáng chế; và (b) một tá dược dược dụng.

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

Dang phân phối của dược phẩm chứa một hoặc nhiều đơn vị liều lượng của các hoạt chất có thể được bào chế bằng cách sử dụng tá dược dược dụng phù hợp và các kỹ thuật hóa hợp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Trong phương pháp theo sáng chế, dược phẩm có thể được dùng theo đường phù hợp, ví dụ, bằng miệng, ruột, trực tràng, bôi trên da, hoặc ở mắt, hoặc bằng cách hít.

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

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

Viên nén cho đường miệng có thể chứa hợp chất theo sáng chế trộn với các tá dược dược dụng như chất pha loãng trơ, chất phân rã, chất liên kết, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, hương liệu, chất tạo màu và chất bảo quản. Chất độn trơ phù hợp bao

gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xeluloza, stearat magie, manitol, sorbitol, v.v. Tá dược lỏng dùng cho đường miệng ví dụ bao gồm etanol, glyxerol, nước, v.v. Tinh bột, polyvinyl-pyrrolidon (PVP), tinh bột natri glycolat, xeluloza vi tinh thể, và axit alginic là các chất phân rã phù hợp. Các chất liên kết có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Các chất bôi trơn, nếu có, có thể stearat magie, axit stearic hoặc đá talc. Nếu muốn, các viên nén có thể được bao bằng nguyên liệu như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat để làm chậm sự hấp thu ở đường tiêu hóa, hoặc có thể được phủ một lớp vỏ tan trong ruột.

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

Dịch lỏng đường miệng có thể bao gồm dạng huyền phù, dung dịch, nhũ tương hoặc xirô hoặc có thể được đông khô hoặc được bào chế dưới dạng sản phẩm khô để được pha với nước hoặc chất mang phù hợp khác trước khi sử dụng. Các dược phẩm lỏng này có thể tùy chọn bao gồm: tá dược dược dụng như các chất huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xeluloza, natri alginat, gelatin, hyđroxyetylxenluloza, carboxymetylxelluloza, gel nhôm stearat, v.v); chất mang không chứa nước, ví dụ dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa phân đoạn), propylen glycol, rượu etylic, hoặc nước; chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hyđroxybenzoat hoặc axit sorbic); chất làm ướt như lexitin; và, nếu muốn, hương liệu hoặc chất tạo màu.

Các hoạt chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng không qua đường miệng. Ví dụ, các chế phẩm có thể được đưa vào công thức để sử dụng tại trực tràng như dạng thuốc đạn. Đối với sử dụng đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, màng bụng, hoặc tiêm dưới da, các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước vô trùng, được thêm chất đệm để đạt được độ pH và tính đẳng trương thích hợp hoặc được mô tả trong dầu được chấp nhận trong sử dụng đường tiêm. Chất mang chứa nước phù hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng

trương. Các dạng bào chế này sẽ được bào chế dưới dạng một liều duy nhất như ống tiêm hoặc các dụng cụ tiêm dùng một lần, dưới dạng đa liều như lọ để có thể lấy các liều lượng thích hợp từ đó, hoặc ở dạng rắn hoặc cô đặc trước có thể được sử dụng để chuẩn bị một chế phẩm tiêm. Ví dụ về liều tiêm có thể thay đổi từ khoảng 1 đến 1000 µg hợp chất/kg/phút, trộn lẫn với chất mang dược trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

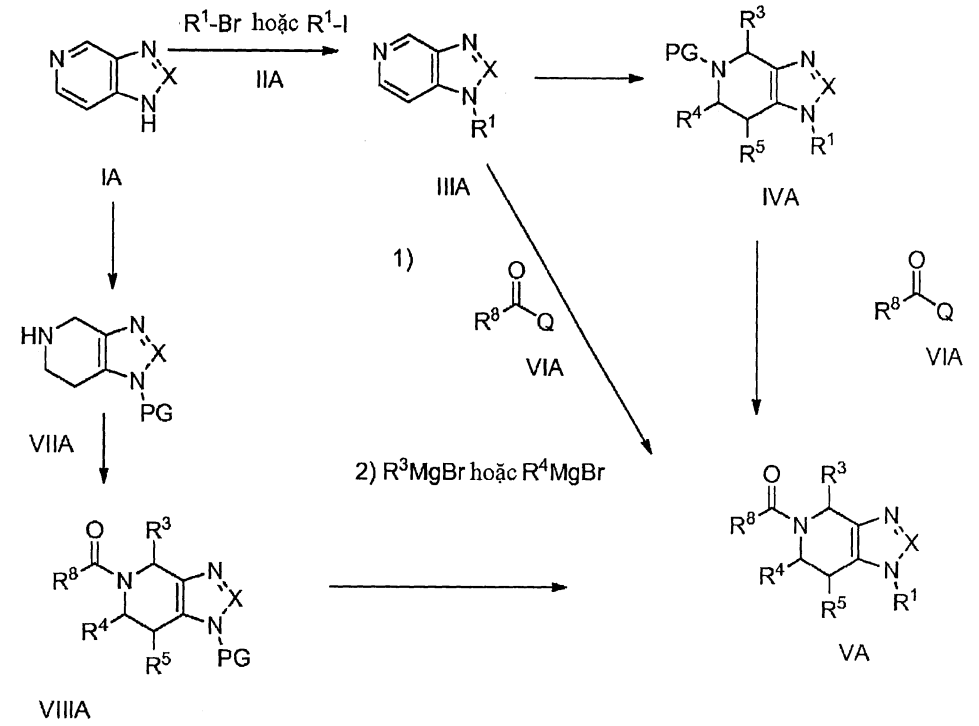
Đối với sử dụng bằng cách bôi, các hợp chất có thể được trộn với chất mang dược ở nồng độ khoảng 0,1 % đến khoảng 10 % thuốc đối với chất mang. Cách sử dụng khác của các hợp chất của sáng chế là có thể sử dụng chế phẩm miếng đắp để truyền thuốc thẩm thấu qua da.

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất ví dụ được sử dụng hiệu quả trong các phương pháp của sáng chế sẽ được mô tả theo các sơ đồ tổng hợp minh họa dưới đây và các ví dụ cụ thể của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định được rằng, để thu được các loại hợp chất khác nhau trong bản mô tả này, các nguyên liệu ban đầu cần được chọn một cách phù hợp để các phần tử thay thế mong muốn cuối cùng sẽ được trải qua các sơ đồ phản ứng, với việc có hoặc không có sự bảo vệ thích hợp để tạo ra sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, có thể cần hoặc tốt hơn là sử dụng, ở vị trí của các nhóm thế mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp có thể được trải qua sơ đồ phản ứng và được thế phù hợp bằng các nhóm thế mong muốn. Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, các biến là như được xác định trên đây theo các công thức (I), (IIa) và (IIb). Phản ứng có thể được thực hiện giữa nhiệt độ nóng chảy và nhiệt độ hồi lưu của dung môi, và tốt nhất là giữa 0 °C và nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Các hỗn hợp phản ứng có thể được làm nóng bằng cách gia nhiệt thông thường hoặc bằng vi sóng. Các phản ứng cũng có thể được tiến hành trong bình áp lực kín trên nhiệt độ hồi lưu bình thường của dung môi.

Sơ đồ 1



Nhóm PG là nhóm bảo vệ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ chọn nhóm bảo vệ phù hợp tương thích với phản ứng mong muốn. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện tiếp theo bằng các phương pháp được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, có thể cần sử dụng, ở vị trí của các nhóm thế mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp có thể được trải qua sơ đồ phản ứng và được thế phù hợp bằng các nhóm thế mong muốn. Các hợp chất, tiền chất, hoặc các tiền dược chất này đều thuộc phạm vi của sáng chế. Ví dụ về các nhóm bảo vệ ưu tiên bao gồm: carbamat, benzyl và nhóm thế benzyl. Các nhóm bảo vệ ưu tiên cụ thể là: tert-butyloxycacbonyl, 2,2,2-tricloetoxycacbonyl, alpha-cloetoxycacbonyl, benzyl, 4-nitrobenzyl và điphenylmetyl.

Dị vòng IA được chuyển hóa thành hợp chất IIIA bằng cách ghép cặp với IIA aryl halogenua sử dụng oxit đồng, 8-hyđroxyquiniolon hoặc 4,7dimeththoxy[1,10]-phenanthrolin, $CsCO_3$ trong dung môi như DMSO hoặc butryonitril. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt qua đêm ở 110 °C hoặc gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng trong 1 giờ ở 140 °C.

Hợp chất IIIA được chuyển hóa thành amin IVA trong đó PG = H bằng cách xử lý trước với chất alkyl hóa như benzyl bromua trong dung môi như DCM hoặc DMF, tiếp theo khử với một chất khử như $NaBH_4$ trong một dung môi như MeOH,

EtOH hay isopropanol. Xử lý sau cùng bằng cloethylcloformat sẽ tạo ra amin IVA trong đó PG = H.

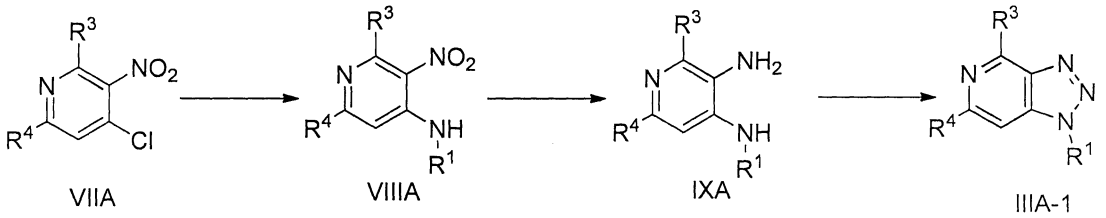
Hợp chất IIIA cũng được chuyển hóa thành hợp chất VA bằng cách xử lý ban đầu với clorua axit VIA, trong đó Q = Cl trong dung môi là DCM hoặc DMF. Xử lý tiếp theo bằng thuốc thử Grignard như R^3MgBr hay R^4MgBr sau đó khử bằng khí hyđro và chất xúc tác kim loại như Pd/C hoặc Pt/C sẽ tạo ra VA. Tuy nhiên, nếu không thực hiện bước khử cuối cùng này, sẽ thu được hợp chất được khử một phần, 4,5-đihyđro- [4,5, c] pyriđin (hợp chất không được minh họa).

Hợp chất IIIA cũng được chuyển thành hợp chất IVA bằng cách cho dung dịch IIIA đi qua ống đựng chất xúc tác PtO2 trên thiết bị hyđro hoá H-Cube ở áp suất 7 MPa (70 bar) với lưu lượng 1 ml/phút.

Hợp chất IVA, trong đó PG = H được chuyển hóa thành hợp chất VA bằng cách xử lý với hợp chất VIA, trong đó Q = OH, sử dụng các điều kiện ghép cặp amit như HATU, DIPEA trong dung môi như là DCM hoặc DMF.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ xác định được rằng khi R^1 là nhóm 3-pyrazolo hoặc nhóm 5-pyrazolo, nitơ N1 có thể không được thế, được thế hoặc có thể được bảo vệ bằng một nhóm bảo vệ. Nitơ này có thể được cho trải qua điều kiện tiêu chuẩn để chuyển hóa từ một trong các trạng thái trên đây thành một trạng thái khác.

Sơ đồ 2

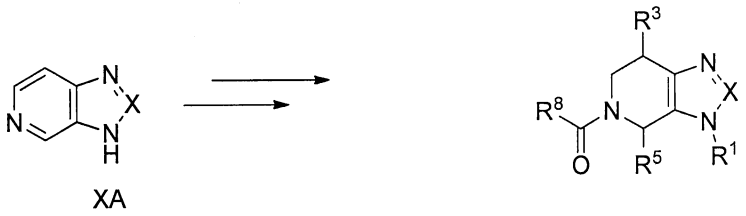


Theo một phương án khác, IIIA, ví dụ IIIA-1 như minh hoạ trong Sơ đồ 2, được điều chế qua các bước, bắt đầu với việc cho $Pd(OAc)_2$ vào BINAP trong toluen, tiếp theo bổ sung các thuốc thử sau: clo-nitropyridin (VIIa), hợp chất amin như aminopyridin (R^1-NH_2) và bazơ như K_2CO_3, NaH hoặc NaOtBu trong dung môi

như toluen, THF hoặc DMSO. Gia nhiệt trong khoảng 2 giờ ở 110 °C trong bình kín sẽ tạo ra hợp chất VIIIA.

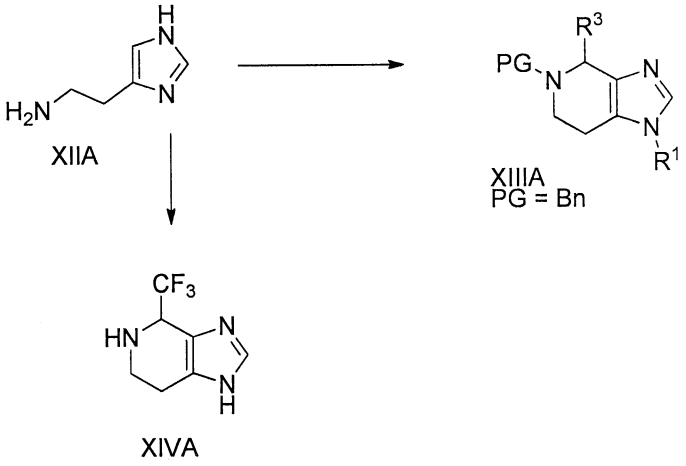
Khử VIIIA sử dụng các điều kiện hyđro hóa xúc tác của khí hyđro và chất xúc tác kim loại như Pd/C 10 % trong dung môi như MeOH hoặc EtOH sẽ tạo ra hợp chất điamin IXA. Ngoài ra, sự khử này được thực hiện bằng cách sử dụng Zn trong HOAC hoặc sử dụng một kết hợp của Pd /C trong dung môi như NH_3 trong MeOH. Triazol IIIA-1 sau đó được tạo ra bằng cách xử lý điamin IXA trong THF và HOAC với t-butylnitrit hoặc isoamyl nitrit ở 100 °C trong 90 phút.

Sơ đồ 3



Qua các bước tương tự như các bước thể hiện trong Sơ đồ I, hợp chất XA được chuyển hóa sang XIA theo cách tương tự.

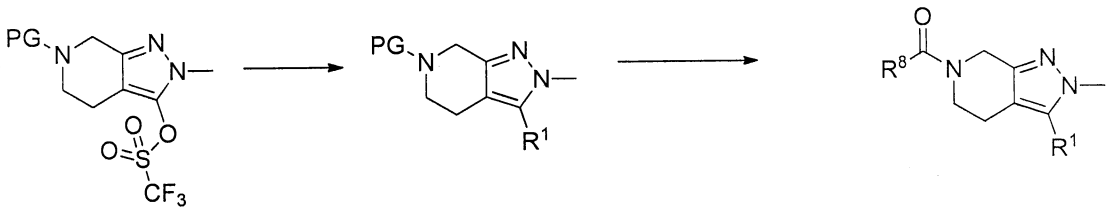
Sơ đồ 4



Hợp chất XIIIA được điều chế bằng cách xử lý hỗn hợp gồm hợp chất XIIA, histamin, và benzalđehyt trong dung môi như MeOH hoặc EtOH, với chất khử như

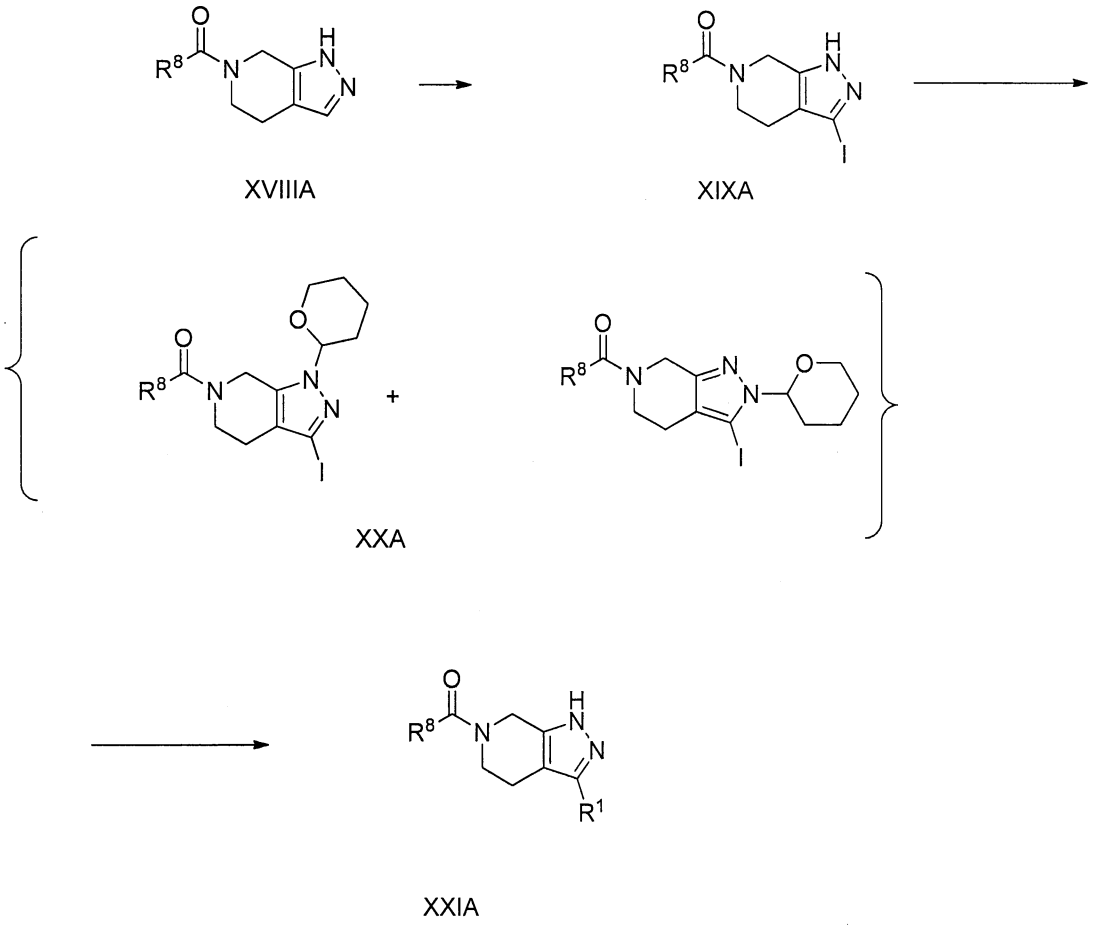
$NaBH_4$ để tạo ra N-benzyl-2-(1H-imiđazol-5-yl)etanamin (hợp chất không có trong sơ đồ). Hợp chất trong nước ở 0 °C được bổ sung KOH, tiếp theo là axetalđehyt. Sau khoảng sáu giờ ở 80 °C sau khi xử lý với axit, hợp chất XIIIA, PG = Bn, được tách ra. Dẫn xuất triflometyl XIVA cũng được điều chế từ hợp chất XIIA. Dung dịch của hợp chất XIIA trong dung môi như nước ở nhiệt độ khoảng 0 °C được bổ sung bazơ như KOH cùng với trifloaxetalđehyt. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 6 giờ và axit hóa, hợp chất XIVA được tách ra.

Sơ đồ 5



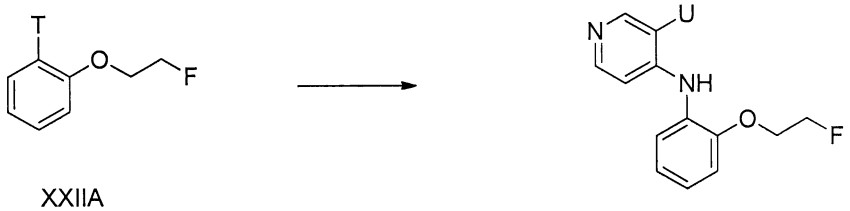
Hợp chất XVA được điều chế từ 1-tert-butyl 4-etyl 3-oxopiperidin-1,4-dicarboxylat sau khi bổ sung metyl hyđrazin trong EtOH. Gia nhiệt tới khoảng 80 °C qua đêm, tiếp theo xử lý bằng điisopropyletylamin và N-phenyltriflometansulfonat trong DCM sẽ tạo ra hợp chất XVA trong đó PG = BOC. Hợp chất này sau đó được chuyển hóa thành hợp chất XVIA bằng cách bổ sung các este pinacol của axit boronic phù hợp, xesi cacbonat, đồng clorua, paladi axetat và 1,1'-bis (điphenylphosphin) feroxen trong DMF. Hợp chất XVIA sau đó được chuyển hóa thành hợp chất pyrazol XVIIA bằng kỹ thuật loại bỏ chuẩn của nhóm bảo vệ nitơ (PG) và ghép nối với hợp chất VIA như được mô tả trong Sơ đồ 1.

Sơ đồ 6



Hợp chất XVIIIA được điều chế từ 4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin có bán trên thị trường và hợp chất VIA như mô tả trong Sơ đồ 1. Hợp chất này sau đó được chuyển hóa thành hợp chất iot XIXA sau khi xử lý với N-iodosuxcinimit trong DMF. Pyrazol này sau đó được bảo vệ như ete THP của nó sau khi xử lý với 3,4-đihyđropyran và axit para-toluensulfonic. Các ete THP, được mô tả trong bản mô tả này dưới dạng hợp chất XXA, hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí và được chuyển hóa thành hợp chất XXIA, sử dụng cùng điều kiện chuyển hóa XVA thành XVIA như được mô tả trong sơ đồ 5, sau đó khử bảo vệ THP sử dụng TFA trong DCM.

Sơ đồ 7

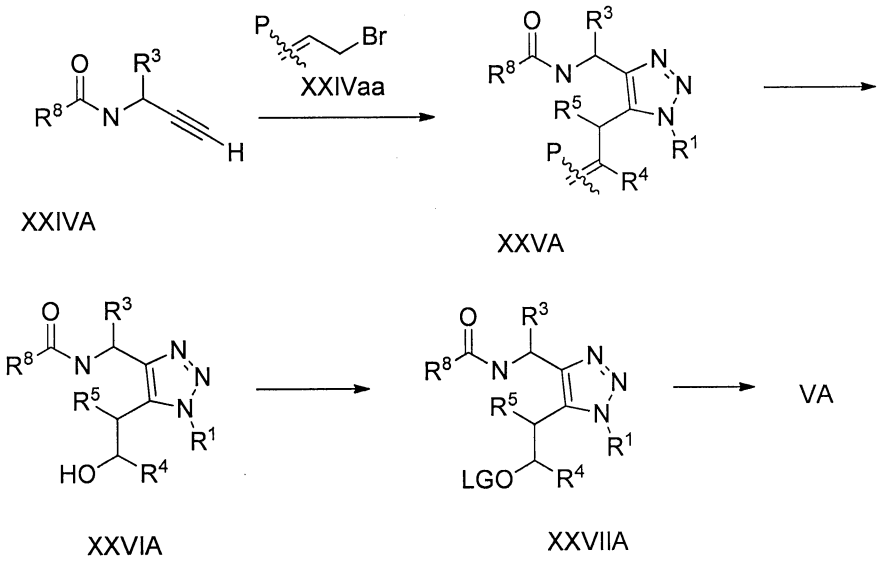


XXIIA

XXIIIA

Hợp chất XXIIA, trong đó T = Br được điều chế qua phản ứng của 2-bromophenol và bazơ như NaH trong dung môi là THF, sau đó xử lý bằng 1-bromo-2-floetan. Hợp chất này sau đó được chuyển hóa thành 2-(2-floetoxy) anilin, hợp chất XXIIA, trong đó T = NH_2, bằng cách xử lý các hợp chất bromo, XXIIA, T = Br, với benzophenon imin, NaOtBu, BINAP, $Pd_2(dba)_3$, trong dung môi như toluen ở 120 °C trong khoảng 3 giờ. Hợp chất này sau đó được chuyển hóa thành hợp chất XXIIIA, trong đó U = NO_2, sử dụng các điều kiện tương tự như mô tả trong Sơ đồ 2 để chuyển hóa VIIA thành VIIIA. Sau đó XXIIIA, trong đó U = NO_2 được chuyển hóa thành XXIIIA, trong đó U = NH_2 như mô tả trong Sơ đồ 2 về chuyển hóa VIIIA thành IXA.

Sơ đồ 8



XXIVA

XXVA

XXVIA

XXVIIA

Hợp chất XXIVA được tạo từ phản ứng của but-2-yn-2-amin và hợp chất VIA trong đó Q là Cl với sự có mặt của bazơ như TEA và trong dung môi là THF. Ngoài ra,

hợp chất VIA, trong đó Q là OH được sử dụng với các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ I về việc chuyển hóa hợp chất IVA, trong đó PG là H, thành hợp chất VA.

Hợp chất XXVA được điều chế bằng phản ứng của hợp chất XXIVA, nguồn azit như 2-aziđo-5-flopyrimiđin, tetrazolo[1,5-a]pyrimiđin, phenylazit, alkyl azit, azit thơm, azit thơm khác, chất alkyl hóa (XXIVaa, trong đó P thể hiện sự thế olefin) với các ví dụ cụ thể như alyl bromua, allyl iodidie, (E)-1-bromobut-2-en, 3-bromo-2-metylprop-1-en, 1- bromo-3-metylbut-2-en, (E)-(3-bromoprop-1-en-1-yl)benzen, etyl 2-(bromometyl)acrylat, hay 3-bromoxyclohex-1-en, bazơ như Cs_2CO_3, TEA hoặc bazơ Hunig, muối đồng (I), như $(CuOTf)_2$, CuI hoặc CuBr, được sử dụng với lượng theo hệ số tỷ lượng hoặc theo hệ số tỷ lượng phụ, ở nhiệt độ từ -78 °C đến nhiệt độ phòng (rt), trong dung môi như THF, DCM, 2-Me-THF, CH_3CN, EtOAc hay DMF.

Hợp chất XXVIA được điều chế qua sự phân giải bằng ozon hợp chất XXVA trong dung môi như MeOH, CH_2Cl_2, hoặc THF ở nhiệt độ khoảng -78 °C, sau đó khử bằng chất khử như $NaBH_4$, Pd/C và H_2, Zn/H_2O, boran-THF và boran-pyriđin

Hợp chất XXVIIA được điều chế bằng cách chuyển hóa nhóm hyđroxyl của hợp chất XXVIA thành nhóm dời chuyển (gọi là LG), bằng cách xử lý với chất như sulfonyl clorua như tosyl clorua hoặc mesyl clorua, trong dung môi hữu cơ, như THF, DCM, 2-Me-THF, CH_3CN, EtOAc hay DMF, với sự có mặt của bazơ như TEA, bazơ Hunig hoặc pyriđin, với chất xúc tác axyl hóa như diemetylaminopyridin.

Hợp chất XXVIIA sau đó được chuyển hóa thành hợp chất VA sau khi xử lý bằng bazơ như NaH trong dung môi THF, với việc được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 60 °C trong khoảng 3 giờ.

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

Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, hỗn hợp phản ứng được khuấy từ tính ở nhiệt độ phòng (rt) dưới khí quyển nitơ. Khi các dung dịch được "làm khô," chúng thường được làm khô bằng các chất làm khô như Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$. Trong trường hợp hỗn hợp, dung dịch, và phần chiết được "cô", chúng thường

được cô trong thiết bị bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm. Phản ứng trong điều kiện chiếu xạ vi sóng được thực hiện trong thiết bị Biotage Initiator hoặc CEM Discover. Sự hyđro hóa trên H-cube được thực hiện bằng cách cho dung môi có chứa chất phản ứng đi qua ống đựng chất xúc tác trong thiết bị hyđro hóa H-Cube ở áp suất từ 1,5 đến 10 MPa (15-100 bar) và tốc độ dòng từ 1-30 ml/phút.

Sắc ký cột silicagel pha bình thường (sgc) được thực hiện trên silica gel (SiO_2) sử dụng ống đóng gói sẵn, rửa giải với NH_3 2 M/MeOH trong CH_2Cl_2 trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo điều chế (HPLC) được thực hiện trên Agilent HPLC với cột Xterra Prep RP_{18} (5 µm, 30 x 100 mm, hay 50 X 150 mm), và građien axetonitril 10 đến 99 % /nước (20 mM NH_4OH) trong 12 đến 18 phút, và tốc độ dòng 30 hoặc 80 mL/phút, trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao lưu chất siêu tới hạn (SFC) được thực hiện trên hệ thống SFC dự phòng, hệ thống APS 1010 từ các thiết bị Berger, hoặc SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, Pháp). Thực hiện tách ở áp suất 10-15 MPa (100-150 bar) với tốc độ dòng trong khoảng 40-60 mL/phút. Các cột sử dụng được gia nhiệt tới 35-40 °C.

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

Phổ công hưởng từ hạt nhân (NMR) thu được trên phổ kế Bruker model DRX. Định dạng của dữ liệu ^1H NMR dưới đây là: độ dịch chuyển hóa học được tính theo ppm trường thấp theo tham chiếu tetrametylsilan (đa bội, hằng số ghép cặp J trong Hz, tích hợp).

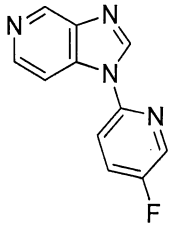
Tên hóa học được tạo sử dụng ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) hoặc ACD/Name Version 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canada).

Các chữ viết tắt và cụm từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm:

Thuật ngữ	Chữ viết tắt/cụm từ viết tắt
Sắc ký lỏng cao áp	HPLC

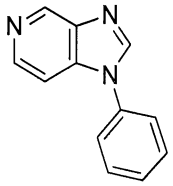
Điisopropyletylamin	DIPEA, bazơ Hunig
Tetrahyđrofuran	THF
tert-Butylcarbamoyl	boc
Điclometan	DCM
Đicloetan	DCE
Axit trifloaxetic	TFA
Axit axetic	HOAc
N,N-Dimetylformamit	DMF
Metanol	MeOH
Etanol	EtOH
Axetonitril	ACN, MeCN
Etyl axetat	EtOAc, hoặc EA
Trietylamin	TEA
2-(1H-9-Azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamini hexafluorophosphat	HATU
Benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)-phosphoni hexafluorophosphat	BOP
Axit axetic	HOAc
2-metyltetrahyđrofuran	2-Me-THF
Metyl magie bromua	MeMgBr
Etyl magie bromua	EtMgBr
Isopropyl magie bromua	i-PrMgBr
Đimetyl sulfoxit	DMSO
Sắc ký lưu chất siêu tới hạn	SFC
Đietyl 1,4-đihyđro-2,6-đimetyl-3,5-pyridincarboxylat	Este Hantzsch
Tetrahyđropyran	THP
2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl	BINAP
Natri tert-butoxit	NaOtBu
Tris(dibenzylidenaxeton)dipalladi (0)	$Pd_2(dba)_3$
4,5'-bis(diphenylphosphino)-9,9'-dimetylxanthen	Xantphos

Chất trung gian 1: 1-(5-flopyriđin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



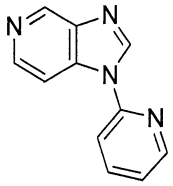
Dung dịch 5-azabenzimidazol (1,00 g, 8,40 mmol), 2-bromo-5-flopyriđin (1,48 g, 8,40 mmol), oxit đồng (I) (0,13 g, 0,84 mmol), 8-hyđroxyquinolin (0,24 g, 1,68 mmol), và Cs_2CO_3 (5,47 g, 16,8 mmol) trong DMSO (4 mL) được chiếu xạ trong thiết bị vi sóng trong 1 giờ ở 140 °C. Phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết tách với EtOAc (75 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,45 g, 25 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7FN_4$, 214,07; tỷ số m/z (tỷ số khối lượng/điện tích) tìm được, 215,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 2: 1-Phenyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



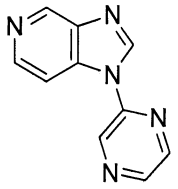
Chất trung gian 2 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromobenzen cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_9N_3$, 197,07; tỷ số m/z tìm được, 198,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 3: 1-(Pyriđin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



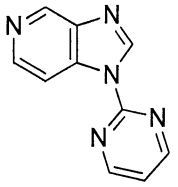
Chất trung gian 3 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromopyriđin cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8N_4$, 196,07; tỷ số m/z tìm được, 197,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 4: 1-(Pyrazin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



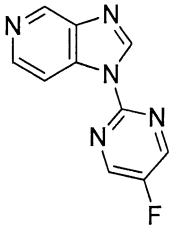
Chất trung gian 4 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromopyrazin cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7N_5$, 198,07; tỷ số m/z tìm được, 199,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 5: 1-(Pyrimiđin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



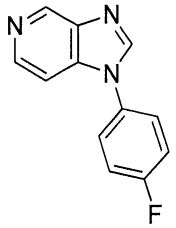
Chất trung gian 5 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromopyrimiđin cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7N_5$, 198,07; tỷ số m/z tìm được, 199,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 6: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



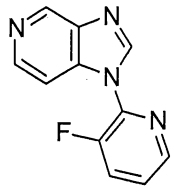
Chất trung gian 6 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromo-5-flopyrimiđin cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_6FN_5$, 215,06; tỷ số m/z (tỷ số khối lượng/điện tích) tìm được, 216,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 7: 1-(4-flophenyl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



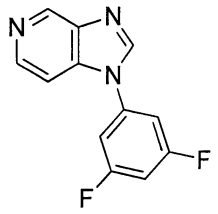
Chất trung gian 7 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 1-bromo-4-flobenzen cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_8FN_3$, 213,07; tỷ số m/z (tỷ số khối lượng/điện tích) tìm được, 214,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 8: 1-(3-flopyriđin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



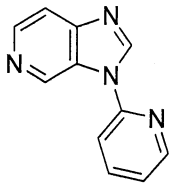
Chất trung gian 8 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromo-3-flopyriđin cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7FN_4$, 214,07; tỷ số m/z (tỷ số khối lượng/điện tích) tìm được, 215,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 9: 1-(3,5-điflophenyl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



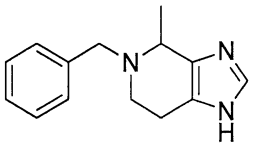
Chất trung gian 9 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromo-3,5-điflobenzen cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7FN_3$, 231,06; tỷ số m/z (tỷ số khối lượng/điện tích) tìm được, 232,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 10: 3-(Pyriđin-2-yl)-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Chất trung gian 10 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromopyriđin cho 2-bromo-5-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8N_4$, 196,07; tỷ số m/z tìm được, 197,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 11: 5-Benzyl-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.

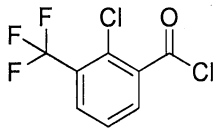


Bước A. N-Benzyl-2-(1H-imiđazol-5-yl)etanamin. Dung dịch chứa histamin (bazơ tự do) (1,00 g, 9,0 mmol) và benzalđehyt (0,91 ml, 9,0 mmol) trong MeOH (25 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Cho từ từ $NaBH_4$ (0,21 g, 5,4 mmol) vào dung dịch. Phản ứng được khuấy trong 3 giờ, được làm dừng bằng một lượng H_2O tối thiểu và được làm cô. Cặn được hòa tan trong EtOH và được lọc

qua Celite©. Dung môi được cô để tạo sản phẩm tiêu đề (1,50 g, 83 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{15}N_3$, 201,1; tỷ số m/z tìm được, 202,2 $[M+H]^+$.

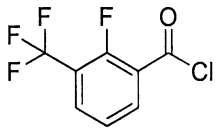
Bước B. 5-Benzyl-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin. Huyền phù của N-benzyl-2-(1H-imiđazol-5-yl)etanamin (0,20 g, 1,0 mmol) trong H_2O (5 mL) được làm lạnh trong bình được làm lạnh bằng đá. Huyền phù được bổ sung KOH rắn (85 %) (0,112 g, 2,0 mmol), sau đó là axetalđehyt (0,11 ml, 2,0 mmol). Phản ứng được để làm ấm đến nhiệt độ phòng và gia nhiệt đến 80 °C. Sau 6 giờ, phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, axit hóa bằng HCl 6N, và được cô lại. Cặn thu được được hòa tan trong EtOH nóng và được lọc qua Celite©. Dung môi được làm bay hơi để tạo sản phẩm tiêu đề là muối HCl. Muối sau đó được xử lý với NaOH 3N, và chiết tách với DCM (50 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,09 g, 40 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (s, 1H), 7,37 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 3,94 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,59 (t, J = 19,1 Hz, 1H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,74 – 2,47 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6,5 Hz, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{17}N_3$, 227,1; tỷ số m/z tìm được, 228,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 12: 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua.



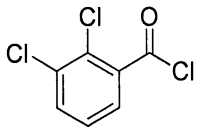
Bổ sung vào huyền phù axit 2-clo-3-trifometyl)benzoic (15 g, 67 mmol) và DMF xúc tác (0,06 mL, 0,67 mmol) trong DCM (150 mL) từng giọt oxalyl clorua (6,8 mL, 80 mmol). Phản ứng được khuấy (nổi bọt mạnh) trong 4 giờ và được cô thành một chất rắn nhờn, chất này sẽ trở thành chất rắn sau khi sấy khô qua đêm trong điều kiện chân không cao.

Chất trung gian 13: 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua.



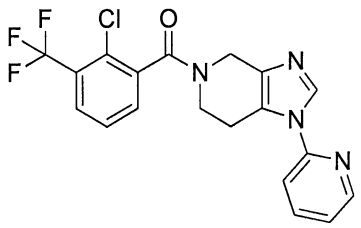
Chất trung gian 13 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 12, bằng cách thay thế axit 2-flo-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic.

Chất trung gian 14: 2,3-diclobenzoyl clorua



Chất trung gian 14 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 12, bằng cách thay thế axit 2,3-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic.

Ví dụ 1. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Bước A. 5-Benzyl-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.

Dung dịch chứa Chất trung gian 3 (0,20 g, 1,02 mmol) trong DCM (25 mL) được bổ sung benzyl bromua (0,12 g, 1,02 mmol). Phản ứng được khuấy trong 4 giờ sau đó được cô. Chất rắn thu được được hòa tan trong MeOH (10 mL) và $NaBH_4$ (0,05 g, 1,4 mmol) được cho vào từ từ. Sau 5 giờ, phản ứng được dập tắt với một lượng nước nhỏ và được cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,20 mg, 68 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76-8,66 (m, 1H),

8,55-8,39 (m, 2H), 8,14-8,03 (m, 1H), 7,32 (ddt, J = 22,0, 11,6, 7,5 Hz, 6H), 3,89 (s, 1H), 3,78 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,99 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,83 (tt, J = 26,6, 5,6 Hz, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{18}N_4$, 290,2; tỷ số m/z tìm được, 291,2 $[M+H]^+$.

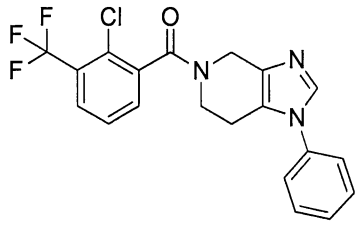
Bước B. 1-(Pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.

Dung dịch 5-benzyl-1-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin (0,13 g, 0,45 mmol) trong DCE (5 mL) được cho 1-cloetyl cloroformat (0,10 mL, 0,90 mmoL). Phản ứng được khuấy trong 15 phút sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Phản ứng được để nguội, làm cô, hòa tan trong MeOH và được gia nhiệt lên lần nữa ở 60 °C trong 1 giờ. Phản ứng được cô và sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,075 g, 83 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}N_4$, 200,1; tỷ số m/z tìm được, 201,2 $[M+H]^+$.

Bước C. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon;

Dung dịch chứa 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (0,050 g, 0,25 mmol), axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (0,056 g, 0,25 mmol), HATU (0,10 g, 0,26 mmol), và DIPEA (0,09 mL, 0,50 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và rửa với H_2O (3 x 10 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (22 mg, 22 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,8 - 7,48 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 14,5, 18,1 Hz, 1H), 7, 92 - 7,71 (m, 2H), 7,58 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 5,12 - 4,78 (m, 1H), 4,51 - 4,19 (m, 1H), 3,97 (m, 3H), 13,4 - 12,7 (m, 1H), 3,61 - 3,45 (m, 1H), 3, 27 - 2,82 (m, 1H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O$, 406,1; m/z tìm được 407,1 $[M+H]^+$.

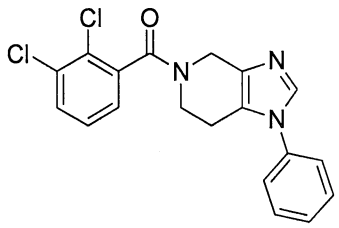
Ví dụ 2. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Ví dụ 2 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 1, thế Chất trung gian 2 cho Chất trung gian 3 trong Bước A.

MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_3N_3O$, 405,1; m/z tìm được, 406,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,74 (m, 1H), 7,68 (s, 0.4H), 7,60 (s, 0.6H), 7,56-7,39 (m, 5H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,45-4,27 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 12.8, 7.2, 5.2 Hz, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,76-2,55 (m, 1H).

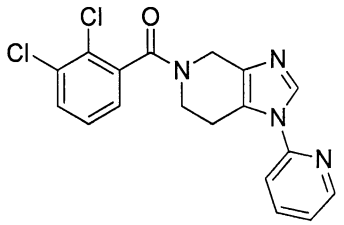
Ví dụ 3. (2,3-điclophenyl)(1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Ví dụ 3 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 1, thế axit 2,3-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-triflometyl benzoic trong Bước C và thay thế Chất trung gian 2 cho Chất trung gian 3 trong Bước A.

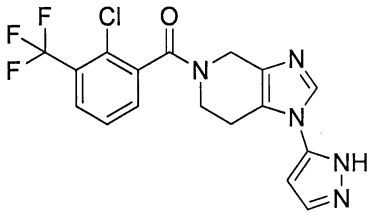
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}Cl_2N_3O$, 371,1; m/z tìm được, 372,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 0,4H), 7,60 (s, 0,6H), 7,56-7,39 (m, 4H), 7,33-7,20 (m, 4H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,46-4,20 (m, 2H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,60-3,43 (m, 1H), 2,67 (ddd, J = 20,9, 15,5, 6,8 Hz, 1H).

Ví dụ 4. (2,3-điclophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Hợp chất trong Ví dụ 4 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách thay thế axit 2,3-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-triflometyl benzoic trong Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_2N_4O$, 406,1; tỷ số m/z tìm được 407,1 $[M+H]^+$.

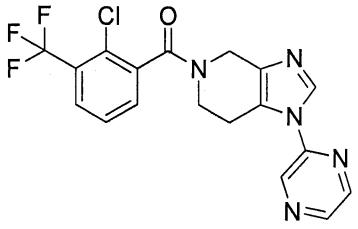
Ví dụ 5. (1-(1H-Pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)metanon.



Hợp chất trong Ví dụ 5 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách thay thế 1-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin cho Chất trung gian 3 trong Ví dụ 1 Bước A.

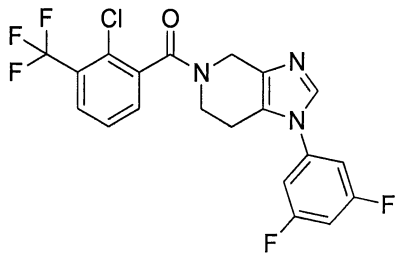
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O$, 395,0; m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,98-11,66 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7.76 (ddd, J = 7,8, 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 5,09-4,78 (m, 1H), 4,46-4,24 (m, 2H), 4,03 (ddd, J = 12,7, 6.9, 5.3 Hz, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 2H), 2,98-2,76 (m, 1H).

Ví dụ 6. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



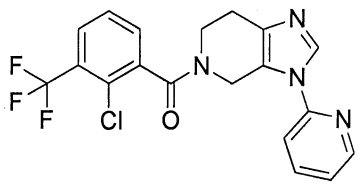
Hợp chất trong Ví dụ 6 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1 thay thế Chất trung gian 4 cho Chất trung gian 3 trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_5O$, 407,1; m/z tìm được 408,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-điflophenyl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



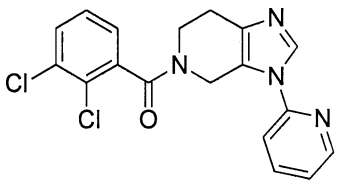
Hợp chất trong Ví dụ 7 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1 thay thế Chất trung gian 9 cho Chất trung gian 3 trong Bước A. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83-7,75 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 4H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,885,07 - 4,71 (m, 3H), 3,58 3,59-3,57 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClF_5N_3O$, 441,07; m/z tìm được 442,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



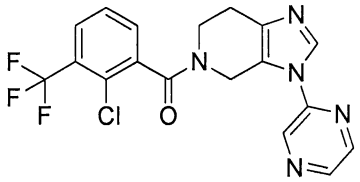
Hợp chất trong Ví dụ 8 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1 thay thế Chất trung gian 10 cho Chất trung gian 3 trong Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (dd, J = 4,8, 1,0 Hz, 1H), 8,04-7,74 (m, 3H), 7,53-7,26 (m, 4H), 5,53-5,01 (m, 2H), 3,67-3,48 (m, 2H), 3,00-2,61 (m, 2H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O$, 406,08; m/z tìm được 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9. (2,3-điclophenyl)(3-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Hợp chất trong Ví dụ 9 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách thay thế axit 2,3-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-triflometyl benzoic trong Bước C.^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59-8,49 (m, 1H), 8,05-7,84 (m, 2H), 7,57-7,18 (m, 5H), 5,41-5,05 (m, 2H), 3,67-3,53 (m, 2H), 2,99-2,64 (m, 2H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2N_4O$, 372,05; m/z tìm được 373,1 $[M+H]^+$.

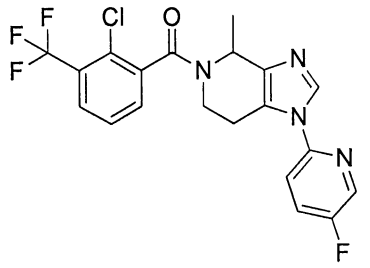
Ví dụ 10. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Ví dụ 10 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 1, thế Chất trung gian 10 cho Chất trung gian 3 trong Bước A.

MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_5O$, 407,1; m/z tìm được, 408,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 11. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Bước A. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.

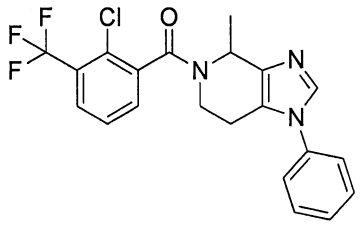
Dung dịch chứa Chất trung gian 1 (0,70 g, 3,27 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung từng giọt Chất trung gian 12 (0,87 g, 3,60 mmol). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ sau đó làm lạnh đến - 78 °C. Dung dịch làm mát được bổ sung MeMgBr 3M trong Et2O (1,31 mL, 3,92 mmol) và phản ứng được để đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau đó được dập tắt với NaOH 1N, (50 ml) và được chiết tách với EtOAc (3 x 30 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (770 mg, 54 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43-8,34 (m, 1H), 7,92-7,73 (m, 2H), 7,70-7,33 (m, 4H), 6,08 (dtd, J = 19,7, 11,7, 8,0 Hz, 3H), 1,54 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClF_4N_4O$, 436,07; m/z tìm được 437,1 $[M+H]^+$.

Bước B. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.

Dung dịch(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (0,80 g, 1,83 mmol) trong EtOH đã khử khí (25 ml) được bổ sung paladi-trên-cacbon 10 % (0,20 g, 0,19 mmol). Phản ứng được đặt dưới khí quyển hyđro và được khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được pha loãng với DCM và được lọc qua miếng lọc Celite ©. Dung môi được làm cô và thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (500 mg, 62 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45-8,30 (m, 1H), 7,94 (dd,

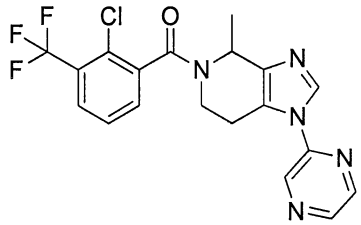
J = 18,2, 10,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67-7,43 (m, 3H), 7,43-7,30 (m, 1H), 5,81 (dd, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,61-3,31 (m, 1H), 3,08-2,69 (m, 1H), 1,63-145 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_4N_4O$, 438,08; m/z tìm được 439,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 12. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Ví dụ 12 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 2 cho Chất trung gian 1 trong Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,59-7,39 (m, 5H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 12,3, 10,6 Hz, 1H), 4,19-3,99 (m, 1H), 3,61-2,93 (m, 1H), 2,75-2,35 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_3N_3O$, 419,08; m/z tìm được 420,1 $[M+H]^+$.

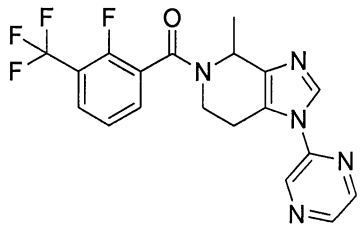
Ví dụ 13. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Ví dụ 13 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 4 cho Chất trung gian 1 trong Bước A.

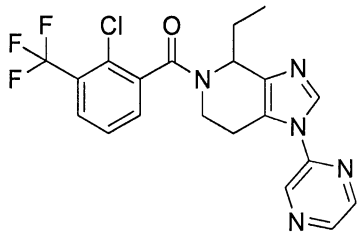
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$, 421,1; m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14. (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



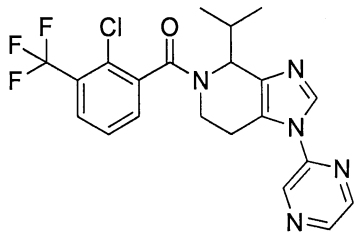
Hợp chất trong Ví dụ 14 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 13 cho Chất trung gian 12 trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}F_4N_5O$, 405,12; m/z tìm được 406,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-etyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



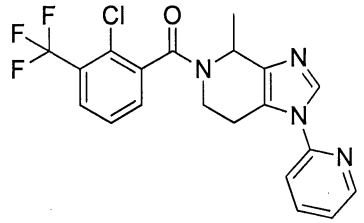
Hợp chất trong Ví dụ 15 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế EtMgBr cho MeMgBr và Chất trung gian 4 cho Chất trung gian 1 trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,11; m/z tìm được 436,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-isopropyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



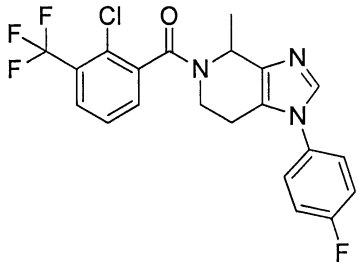
Hợp chất trong Ví dụ 16 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế iPrMgBr cho MeMgBr và Chất trung gian 14 cho Chất trung gian 1 trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O$, 449,11; m/z tìm được 450,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



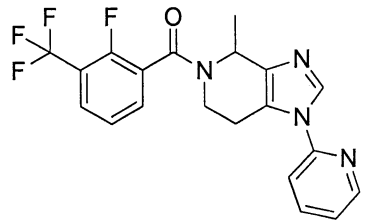
Ví dụ 17 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, thế Chất trung gian 3 cho Chất trung gian 1 trong Bước A. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58-8,44 (m, 1H), 7,99 (dt, J = 10,8, 8,7 Hz, 1H), 7,93-7,80 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,59-7,43 (m, 2H), 7,41-7,24 (m, 2H), 5,91-5,72 (m, 1H), 5,20-4,58 (m, 1H), 3,63-3,29 (m, 1H), 3,29-2,76 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,1; m/z tìm được 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



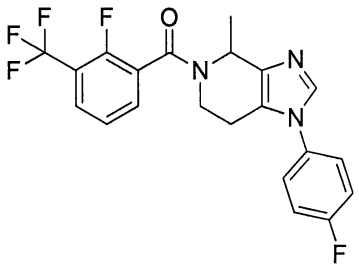
Ví dụ 18 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, thế Chất trung gian 7 cho Chất trung gian 1 trong Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,73 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58-7,35 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 5,94 - 5,47 (m, 1H), 5,07-4,59 (m, 1H), 4,10-3,73 (m, 1H), 3,59-2,81 (m, 1H), 2,74-2,23 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}ClF_4N_3O$, 437,1; m/z tìm được 438,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19. (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



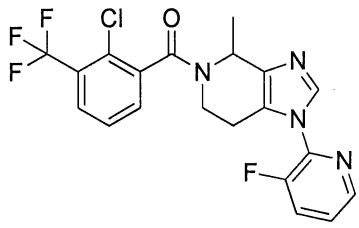
Ví dụ 19 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 3 cho Chất trung gian 1 và Chất trung gian 13 cho Chất trung gian 12 trong Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (dd, J = 12,7, 11,7 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,92-7,80 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,10-4,56 (m, 1H), 3,75-3,31 (m, 1H), 3,31-2,76 (m, 2H), 1,83-1,38 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}F_4N_4O$, 404,13; m/z tìm được 405,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20. (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



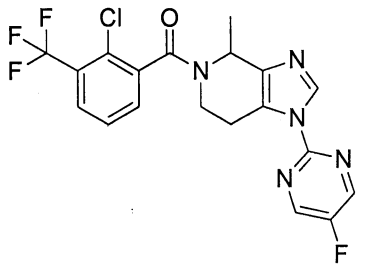
Ví dụ 20 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 7 cho Chất trung gian 1 và Chất trung gian 13 cho Chất trung gian 12 trong Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70-7,66 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,25-7,14 (m, 2H), 5,73 (br s, 1H), 5,16-4,53 (m, 1H), 3,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,67-2,09 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}F_5N_3O$, 421,12; m/z tìm được 422,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



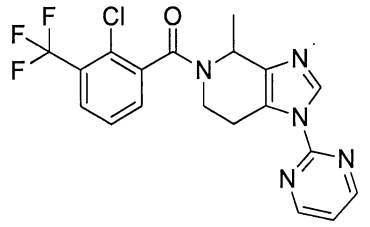
Ví dụ 21 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 8 cho Chất trung gian 1 trong Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43-8,28 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,81-7,61 (m, 2H), 7,59-7,29 (m, 3H), 5,82 (dt, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 4,76-4,37 (m, 1H), 3,63-2,62 (m, 2H), 1,86-1,55 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_4N_4O$, 438,09; m/z tìm được 439,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



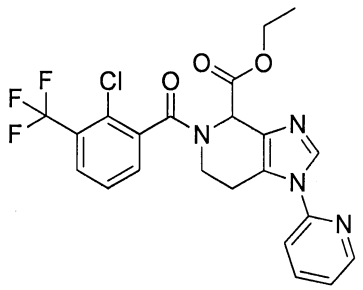
Ví dụ 22 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 6 cho Chất trung gian 1 trong Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61-8,38 (m, 3H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,58-7,32 (m, 2H), 5,90-5,60 (m, 1H), 5,19-4,54 (m, 1H), 3,66-2,82 (m, 3H), 1,81-1,29 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,12; m/z tìm được 440,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Ví dụ 23 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 5 cho Chất trung gian 1 trong Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75-8,49 (m, 3H), 7,76 (dt, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 7,59-7,42 (m, 2H), 7,21 (ddd, J = 17,7, 8,0, 4,8 Hz, 1H), 5,91 - 5,67 (m, 1H), 5,16-4,55 (m, 1H), 3,60-2,87 (m, 3H), 1,72-1,56 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$, 421,09; m/z tìm được 422,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24. Etyl 5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat.



Bước A. 5-tert-Butyl 4-etyl 6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat. Dung dịch etyl 4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat dihyđrochloride, (1,00 g, 3,73 mmol) và Et_3N (1,04 mL, 7,46 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung di-tert-butyl cacbonat axit (0,90 g, 4,11 mmol). Phản ứng được khuấy trong 4 giờ sau đó được cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,80 mg, 72 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{21}N_3O_4$, 295,2; m/z tìm được, 296,2 $[M+H]^+$.

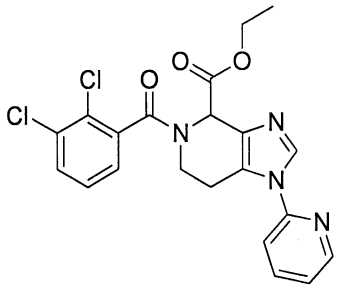
Bước B. 5-tert-Butyl 4-etyl 1-(pyridin-2-yl) -6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat. Dung dịch 5-tert-butyl 4-etyl -6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat (0,50 g, 1,69 mmol), 2-bromo-pyriđin (0,27 g, 1,69 mmol), oxit đồng (I) (0,03 g, 0,17 mmol), 8-hyđroxyquinolin (0,05 g, 0,34 mmol), và Cs_2CO_3 (1,10 g, 3,39 mmol) trong DMSO (2 mL) được chiếu xạ trong thiết bị vi sóng trong 1 giờ ở 140 °C. Phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết tách với EtOAc (75 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,25 g, 40 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{24}N_4O_4$, 372,2; m/z tìm được, 273,2 $[M+H\text{-}BOC]^+$.

Bước C. Etyl 1-(Pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat. Dung dịch 5-tert-butyl 4-etyl 1-(pyridin-2-yl) -6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat (0,20 g, 0,54 mmol) trong DCM

(25 mL) được bổ sung HCl 1N trong ete (1,08 mL, 1,08 mmol). Phản ứng được khuấy trong 14 giờ và được cô để tạo sản phẩm mong muốn là muối HCl (0,12 g, 72 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{16}N_4O_2$, 272,1; m/z tìm được, 273,2 $[M+H]^+$.

Bước D. Etyl 5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat. Hỗn hợp etyl 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin -4-carboxylat hyđroclorua (0,050 g, 0,18 mmol), axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (0,045 g, 0,20 mmol), HATU (0,077 g, 0,20 mmol), và DIPEA (0,035 mL, 0,20 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và rửa với H_2O (3 x 10 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (26 mg, 30 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58-8,45 (m, 1H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,94-7,82 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,55-7,28 (m, 3H), 6,23 (dd, J = 12,3, 6,3 Hz, 1H), 5,25-5,00 (m, 1H), 4,48-4,06 (m, 2H), 4,01-3,60 (m, 3H), 3,50-2,85 (m, 3H). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}ClF_3N_4O_3$, 478,1; m/z tìm được 479,2 $[M+H]^+$.

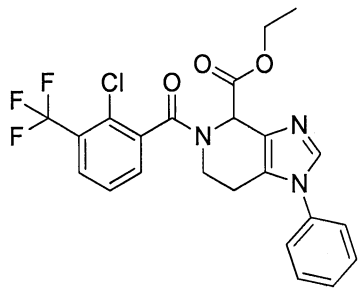
Ví dụ 25. Etyl 5-(2,3-điclobenzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat.



Ví dụ 25 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 24, bằng cách thay thế axit 2,3-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-triflometyl benzoic trong Bước D. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58-8,46 (m, 1H), 8,03-7,82 (m, 3H), 7,61-7,43 (m,

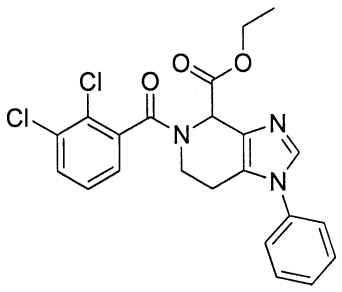
1H), 7,43-7,18 (m, 3H), 6,24-6,12 (m, 1H), 5,23-4,99 (m, 1H), 4,44-4,03 (m, 1H), 4,00-3,67 (m, 2H), 3,51-3,00 (m, 2H) 1,35-1,25 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O$, 444,1; m/z tìm được 445,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26. Etyl 5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat.



Ví dụ 26 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 24, bằng cách thay thế bromobenzen cho 2-bromo-pyriđin trong Bước B. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 11,1, 3,1 Hz, 1H), 7,57-7,38 (m, 4H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,26-4,97 (m, 1H), 4,50-3,38 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,77-2,42 (m, 2H), 1,38 (ddd, J = 18.6, 13.6, 6,4 Hz, 3H). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}ClF_3N_3O_3$, 477,1; m/z tìm được 478,2 $[M+H]^+$.

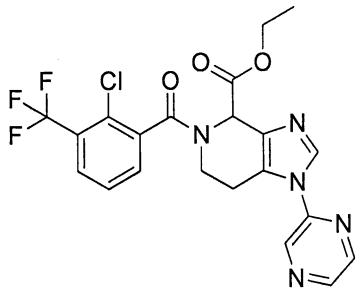
Ví dụ 27. Etyl 5-(2,3-điclobenzoyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat.



Ví dụ 27 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 24, bằng cách thay thế bromobenzen cho 2-bromo-pyriđin trong Bước B và bằng cách thay thế axit

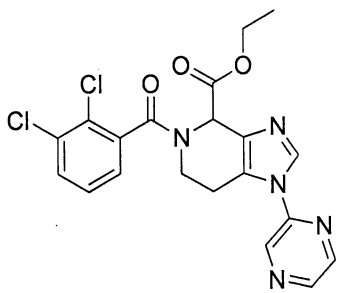
2,3-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-triflometyl benzoic trong Bước D. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7,68-7,63 (m, 1H), 7,56-7,38 (m, 4H), 7,38-7,24 (m, 4H), 5,37-4,99 (m, 1H), 4,47-3,60 (m, 3H), 3,07-2,41 (m, 2H), 2,11-1,13 (m, 4H). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}Cl_2N_3O_3$, 443,1; m/z tìm được 444,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28: Etyl 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat.



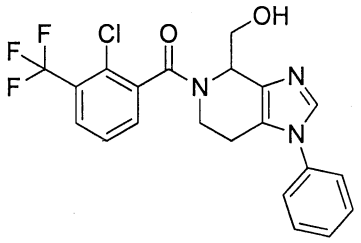
Ví dụ 28 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 24, bằng cách thay thế 2-bromopyrazin cho 2-bromo-pyriđin trong Bước B. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83-8,42 (m, 2H), 8,24-8,00 (m, 1H), 7,84-7,36 (m, 3H), 6,49-6,17 (m, 1H), 4,48-3,47 (m, 4H), 3,52-2,66 (m, 2H), 1,86-1,13 (m, 4H). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_3$, 479,1; m/z tìm được 480,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29. Etyl 5-(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat.



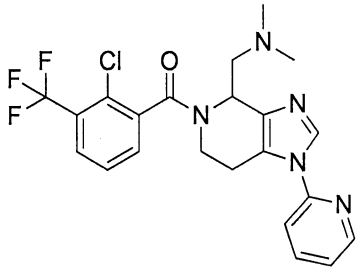
Ví dụ 29 đã được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 24, bằng cách thay thế 2-bromopyrazin cho 2-bromo-pyriđin trong Bước B và bằng cách thay thế axit 2,3-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-triflometyl benzoic trong Bước D. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84-8,42 (m, 2H), 8,18-8,02 (m, 1H), 7,84-7,39 (m, 3H), 6,44-6,16 (m, 1H), 4,51-3,60 (m, 4H), 3,55-2,69 (m, 2H), 1,89-1,18 (m, 4H). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O_3$, 445,1; m/z tìm được, 446,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 30. (5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)metanol.



Dung dịch chứa hợp chất Ví dụ 26 (0,10 g, 0,21 mmol) trong THF (10 mL) ở -78 °C được bổ sung lithi borohyđrua (0,02 g, 1,08 mmol). Sau 14 giờ phản ứng được dập tắt với NaOH 1 N và được chiết tách với DCM (3 x 25 ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,07 g, 76 %). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_3N_3O_2$, 435,1; m/z tìm được 436,1 $[M+H]^+$.

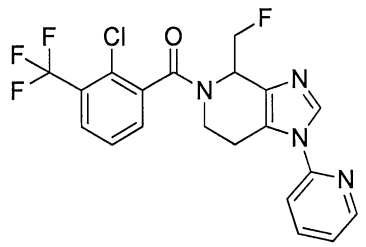
Ví dụ 31. 1-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)-N,N-dimetylmetanamin.



Bước A. (5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)metyl sulfochloridat. Dung dịch (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-(hyđroxymetyl)-1-pyriđin-2-yl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon- 0,10 g, 0,23 mmol), metan sulfonyl clorua (0,27 mg, 0,23 mmol), và Et_3N (0,32 mL, 0,23 mmol) trong DCM (10 mL) được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được làm loãng bằng H_2O và được tách chiết với DCM (3 x 10 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,04 g, 30 %). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{21}H_{18}ClF_3N_4O_4S$, 514,1; m/z tìm được, 515,1 $[M+H]^+$.

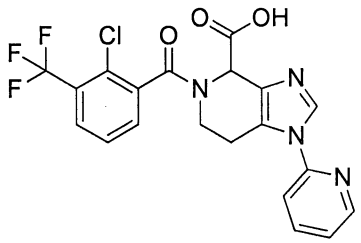
Bước B. 1-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)-N,N-dimetylmetanamin. Dung dịch (5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)metyl sulfochloridat (0,05 g, 0,097 mmol), dimetylamin hyđroclorua (0,016 g, 0,19 mmol), và Na_2CO_3 (0,021 g, 0,19 mmol) trong CH_3CN được chiếu xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát và làm cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,02 g, 44 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54-8,51 (m, 1H), 8,10-7,62 (m, 4H), 7,58-7,28 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 4,00-3,42 (m, 2H), 3,35-2,77 (m, 2H), 2,77-2,40 (m, 2H), 2,09 -2,03 (m, 6 H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}ClF_3N_5O$, 463,1; m/z tìm được 464,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 32. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-(flometyl)-1-(pyridin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



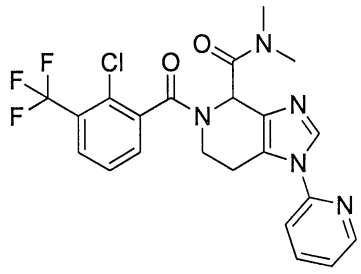
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_4N_4O$, 438,09; m/z tìm được 439,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33. Axit 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylic;



Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 24 (0,10 g, 0,21 mmol) và KOH (0,012 g, 0,21 mmol) trong EtOH (5 ml) được gia nhiệt ở 80 °C. Sau 4 giờ, phản ứng được cô để cho ra sản phẩm tiêu đề là muối kali (0,07 g, 70 %). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_3$, 450,07; m/z tìm được, 451,1 $[M+H]^+$.

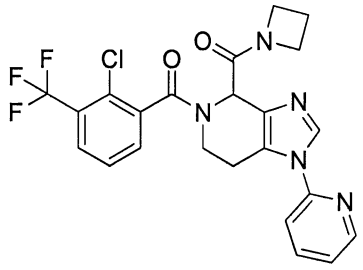
Ví dụ 34. 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-N,N-đimetyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxamit.



Dung dịch chứa axit 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxyl (0,05 g, 0,10 mmol), đimetylamin hyđroclorua (0,01 g, 0,10 mmol), HATU (0,04 g, 0,11 mmol), và DIPEA (0,05 mL, 0,26 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và rửa với H_2O (3 x 10 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được

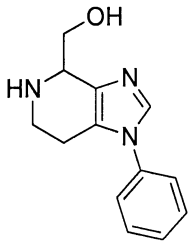
(SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (26 mg, 53 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60-8,35 (m, 1H), 8,09-7,69 (m, 3H), 7,65-7,27 (m, 4H), 6,64-6,46 (m, 1H), 4,17 (tt, J = 19,0, 5,6 Hz, 1H), 3,72-3,53 (m, 3H), 3,33-2,85 (m, 6H). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O_2$, 477,12; m/z tìm được, 478,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 35. 4-(Azetidin-1-ylcacbonyl)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất trong Ví dụ 35 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 34, bằng cách thay thế azetidin hyđroclorua cho dimetylamin hyđroclorua. MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_2$, 489,118; m/z tìm được, 490. 2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 233. (1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)metanol.



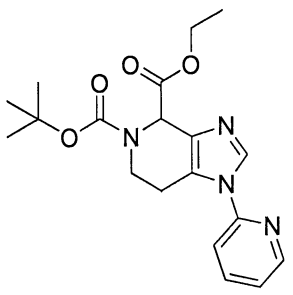
Bước A. 5-tert-butyl 4-etyl 1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat. Dung dịch 5-tert-butyl 4-etyl -6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat (0,65 g, 2,20 mmol), iotbenzen (0,45 g, 2,20 mmol), oxit đồng (I) (0,03 g, 0,22 mmol), 8-hyđroxyquinolin (0,06 g, 0,44 mmol), và Cs_2CO_3

(1,40 g, 4,40 mmol) trong DMSO (2 mL) được chiếu xạ trong thiết bị vi sóng trong 1 giờ ở 140 °C. Phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết tách với EtOAc (75 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,41 g, 50 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{25}N_3O_4$, 371,2; m/z tìm được, 272,2 $[M+H\text{-}BOC]^+$.

Bước B. etyl 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat. Dung dịch 5-tert-butyl 4-etyl 1-phenyl -6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat (0,40 g, 1,07 mmol) trong DCM (25 mL) được bổ sung HCl 1N trong ete (1,2 mL, 1,20 mmol). Phản ứng được khuấy trong 14 giờ và được cô để tạo sản phẩm mong muốn là muối HCl (0,320 g, 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{17}N_3O_2$, 271,13; m/z tìm được, 272,2 $[M+H]^+$.

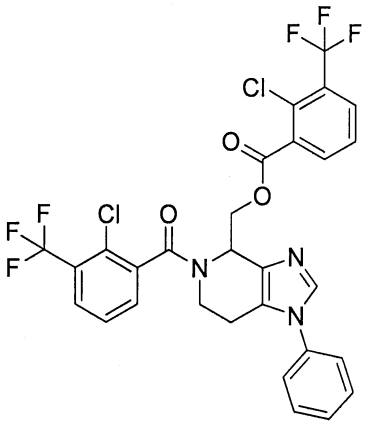
Bước C. (1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)metanol. Dung dịch chứa etyl 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-carboxylat (0,10 g, 0,37 mmol) trong THF (10 mL) ở -78 °C được bổ sung $LiAlH_4$ (1M trong THF) (1,1 mL, 1,10 mmol). Sau 14 giờ, phản ứng được dập tắt với NaOH 1 N, muối Rochelle, và chiết tách với DCM (3 x 25 ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,06 g, 71 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{15}N_3O$, 229,12; tỷ số m/z tìm được, 230,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 504. 5-tert-Butyl 4-etyl 1-(pyridin-2-yl) -6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat.



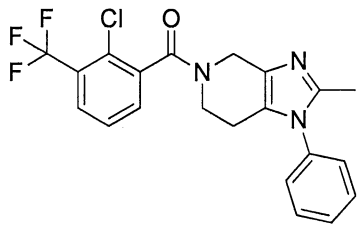
Chất trung gian 504 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 233 bằng cách thay thế 2-bromopyriđin trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{24}N_4O_4$, 372,18; m/z tìm được, 373,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36. (5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4yl)metyl 2-clo-3-(triflometyl)benzoat.

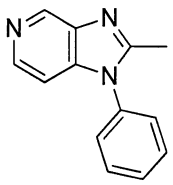


Dung dịch chứa Chất trung gian 233. (0,050 g, 0,22 mmol), axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (0,054 g, 0,24 mmol), HATU (0,091 g, 0,24 mmol), và DIPEA (0,04 mL, 0,24 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và rửa với H_2O (3 x 10 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (30 mg, 21 %). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{29}H_{19}Cl_2F_6N_3O_3$, 641,07; m/z tìm được, 642,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 37. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.

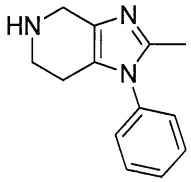


Bước 1: 2-metyl-1-phenyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin



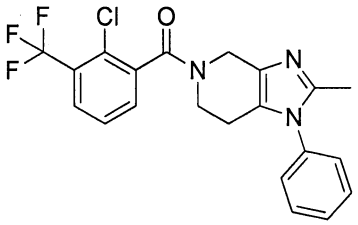
Dung dịch N_4-phenylpyriđin-3,4-điamin (8,08 g, 43,7 mmol) và axit p-toluensulfonic (0,379 g, 2,2 mmol) được bổ sung trimetyl orthoformat (83 mL, 655 mmol). Dung dịch được gia nhiệt đến 80 °C trong 4 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được làm cô. Phép sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat với tỷ lệ 1:1) tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,7 g, 75 %).

Bước 2: 2-metyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin



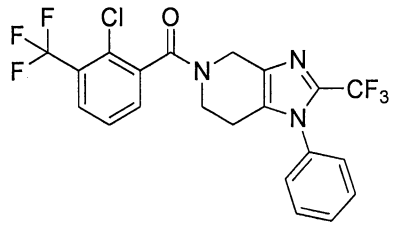
Dung dịch 2-metyl-1-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (1,05 g, 5 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được bổ sung benzyl bromua (3,0 mL, 25 mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ sau đó được cô đến khi khô. Phần cặn được hoà tan trong MeOH (10 mL) và được bổ sung $Pd(OH)_2$ 20 %/C (0,24 g). Phản ứng được khuấy dưới khí quyển hyđro ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm để được một chất rắn màu trắng (0,60 g, 56 % sau 2 bước).

Bước 3: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Dung dịch 2-metyl-1-phenyl -4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (114 mg, 0,51 mmol), axit 2-clo-3-triflometylcarboxylic (90 mg, 0,42 mmol) và HATU (319 mg, 0,84 mmol) trong DCM (15 mL) được bổ sung NEt_3 (0,16 mL, 1,26 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng sau một đêm sau đó được cô lại dưới áp suất giảm và được tinh chế bởi HPLC bazơ để tạo chất rắn màu trắng (100 mg, 55 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03-7,89 (m, 1H), 7,80-7,54 (m, 7H), 5,06-4,27 (m, 2H), 4,14-3,38 (m, 2H), 2,63-2,32 (m, 5H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_3N_3O$, 419,10; m/z tìm được, 420,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 38. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-phenyl-2-(triflometyl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



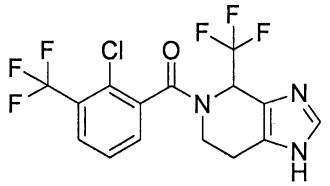
Bước A: 1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin

1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin. Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như hợp chất của Ví dụ 61, Bước 2, bằng cách thay thế 1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin cho 1-phenyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

Bước B: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-phenyl-2-(triflometyl)-6,7-đihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon được điều chế theo cách tương tự như hợp chất của Ví dụ 65 sử dụng 1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-

imidazo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}ClF_6N_3O$, 473,1; m/z tìm được, 474,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,40 (ddd, J = 3,8, 2,6, 1,1 Hz, 3H), 7,32-7,27 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 2H), 4,02-3,90 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 3,18 - 3,06 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,46-2,30 (ddt, J = 7,0, 5,6, 1,3 Hz, 2H).

Ví dụ 39. 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.

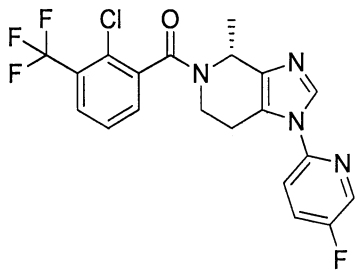


Bước A. 4-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin hyđroclorua. Huyền phù của histamin đihyđroclorua (1,0 g, 5,3 mmol) trong H_2O (20 mL) được làm lạnh trong bình được làm lạnh bằng đá. Huyền phù được bổ sung KOH rắn (85 %) (0,9 g, 16 mmol), sau đó là trifloaxetalđehyt hyđrat (0,5 g, 5,3 mmol). Phản ứng được để làm ấm đến nhiệt độ phòng và gia nhiệt đến 80 °C. Sau 6 giờ, phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, axit hóa bằng HCl 6N, và được cô lại. Cặn thu được được hòa tan trong EtOH nóng và được lọc qua Celite©. Dung môi được làm bay hơi để tạo sản phẩm là muối HCl. Sản phẩm này được lọc bằng cách cho hoà tan trong nước tối thiểu và tải trên silic (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) để tạo sản phẩm tiêu đề (0,6 g, 45 %).

Bước B. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-(triflometyl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon. Dung dịch chứa 4-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin hyđroclorua (0,10 g, 0,44 mmol), axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (0,10 g, 0,44 mmol), HATU (0,18 g, 0,48 mmol), và DIPEA (0,19 mL, 1,1 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và rửa với H_2O (3 x 10 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,06 g, 34 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02-7,94 (m, 1H), 7,80-7,58 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 1H), 4,42 (q, J

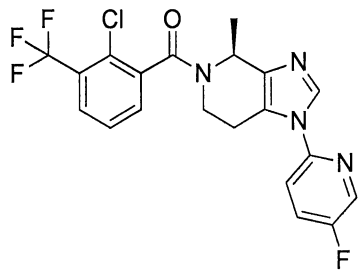
= 7,6 Hz, 1H), 2,95 (s, 4H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{10}ClF_6N_3O$, 397,042; m/z tìm được 398,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 40. (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



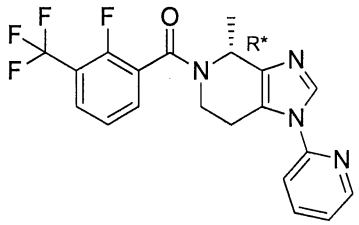
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn qua việc tinh chế SFC bất đối (Chiral SFC) của hợp chất Ví dụ 11, thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất , thời gian lưu là 2,29 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_4N_4O$, 438,1; m/z tìm được, 439,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 41. (4S*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



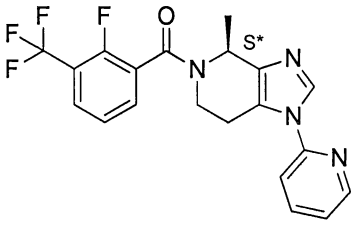
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn qua việc tinh chế Chiral SFC của hợp chất Ví dụ 11, thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,81 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_4N_4O$, 438,1; m/z tìm được 439,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 42. (4R*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



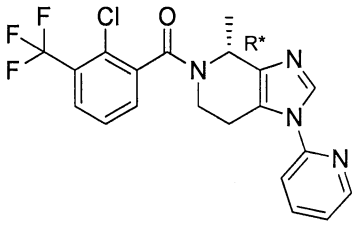
Hợp chất trong Ví dụ 42 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 40, sử dụng hợp chất ví dụ 19 làm nguyên liệu khởi đầu. Tinh chế bởi hệ thống điều chế LC Gilson - pha tĩnh Lux 5um Amyloza-2, 30 mm x 250 mm; pha động 20 % EtOH + TEA 0,2 %, 80 % hexan. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60-8,45 (m, 1H), 7,99 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 7,91-7,79 (m, 1H), 7,75-7,46 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 5,09-4,59 (m, 1H), 3,73-3,37 (m, 1H), 3,37-2,84 (m, 2H), 1,85-1,44 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}F_4N_4O$, 404,1; m/z tìm được, 405,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 43. (4S*)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



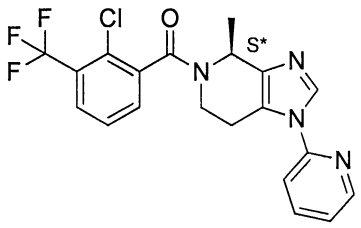
Hợp chất trong Ví dụ 43 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 40, sử dụng hợp chất ví dụ 19 làm nguyên liệu khởi đầu. Tinh chế bởi hệ thống điều chế LC Gilson - pha tĩnh Lux 5um Amyloza-2, 30 mm x 250 mm; pha động 20 % EtOH + TEA 0,2 %, 80 % hexan. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59-8,46 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 7,74-7,48 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,14-4,53 (m, 1H), 3,76-3,34 (m, 1H), 3,31-2,82 (m, 2H), 1,68-1,33 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}F_4N_4O$, 404,126; m/z tìm được, 405,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44. (4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



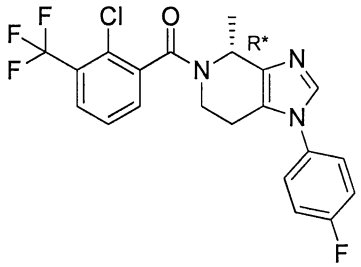
Hợp chất trong Ví dụ 44 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 40, sử dụng hợp chất ví dụ 17 làm nguyên liệu khởi đầu. Tinh chế bởi hệ thống điều chế SFC JASCO - pha tĩnh Chiralpak OD 5um, 21 mm x 250 mm; pha động 10 % IPA + IPamin 0,2 %, 90 % CO_2. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59-8,45 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 6,3, 4,7 Hz, 1H), 7,58-7,28 (m, 4H), 5,86-5,79 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,12-3,92 (m, 1H), 3,34-2,80 (m, 2H), 1,69-1,44 (m, 3H). (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,10; m/z tìm được 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45. (4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất trong Ví dụ 45 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 40, sử dụng hợp chất ví dụ 17 làm nguyên liệu khởi đầu. Tinh chế bởi hệ thống điều chế SFC JASCO - pha tĩnh Chiralpak OD 5um, 21 mm x 250 mm; pha động 10 % IPA + IPamin 0,2 %, 90 % CO_2. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59-8,45 (m, 1H), 8,03-7,98 (m 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,59-7,28 (m, 4H), 5,90-5,74 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1H), 4,78-4,45 (m, 1H), 4,03 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,62-2,79 (m, 4H). MS (ESI): khối lượng tính toán cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,10; m/z tìm thấy, 421,1 $[M+H]^+$.

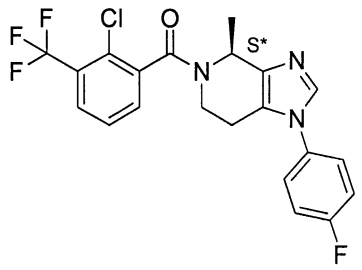
Ví dụ 46. (4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất trong Ví dụ 46 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 40, sử dụng hợp chất ví dụ 18 làm nguyên liệu khởi đầu. Tinh chế bởi hệ thống điều chế LC Gilson - pha tĩnh Chiralpak AD-H 5um, 21 mm x 250 mm; pha động 10 % EtOH + TEA 0,2 %, 90 % hexan. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58-7,36 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 2H),

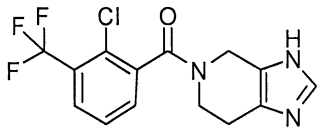
5,89 - 5,78 (m, 1H), 5,07 (dt, J = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 4,77-4,39 (m, 1H), 3,62-2,86 (m, 1H), 2,77-2,28 (m, 1H), 1,80 - 1,10 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}ClF_4N_3O$, 437,10; m/z tìm được 438,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 47. (4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất trong Ví dụ 47 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 40, sử dụng hợp chất ví dụ 18 làm nguyên liệu khởi đầu. Tinh chế bởi hệ thống điều chế LC Gilson - pha tĩnh Chiralpak AD-H 5 um, 21 mm x 250 mm; pha động 10 % EtOH + TEA 0,2 %, 90 % hexan. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}ClF_4N_3O$, 437,10; m/z tìm được 438,1 $[M+H]^+$.

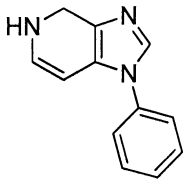
Ví dụ 48: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như hợp chất của Ví dụ 1, Bước C, bằng cách thay thế 4,5,6,7-tetrahyđro-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$, 329,0; m/z tìm được, 330,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,73 (m, 1H), 7,57 (s, 0.5H), 7,53-7,39 (m, 2.5H), 5,02-4,71 (m, 1H), 4,39-4,19 (m, 1,5 H), 3,99 (dt, J = 12,6, 6,0 Hz, 0.5H), 3,60-3,47 (m, 1H), 2,84 (td, J = 5,3, 2,6 Hz, 1H), 2,77-2,58 (m, 1H).

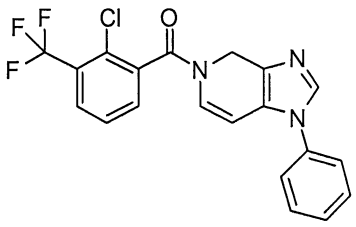
Ví dụ 49: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.

Bước A: 1-phenyl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Dung dịch Chất trung gian 2 (196 mg, 1,00 mmol) trong AcOH (25 ml) được cho đi qua ống đựng chất xúc tác Pt_2O trên thiết bị hyđro hoá H-Cube ở áp suất 8 MPa (80 bar) và tốc độ dòng là 1 ml/phút ở 100 °C. Phản ứng được quay vòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế tại cột 16 g SiO_2 với NH_3 0-10 %/MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo hợp chất mong muốn (35 mg, 17 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{11}N_3$, 197,1; tỷ số m/z tìm được, 198,2 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.

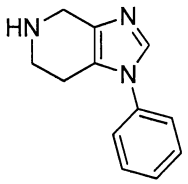


Dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 49, Bước A (5,5 mg, 0,028 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TEA (11 µL, 0,084 mmol), axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (7 mg, 0,031 mmol) và HATU (13 mg, 0,033 mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế tại cột 4 g SiO_2 với NH_3 0-3 %/MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo hợp chất mong muốn (9,9 mg, 87 %). MS

(ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClF_3N_3O$, 403,1; m/z tìm được, 404,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 (s, 1H), 8,09 (m 1H), 7,94-7,84 (m, 1H), 7,76-7,53 (m, 2H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 4H), 6,96 -6,86 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,95 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

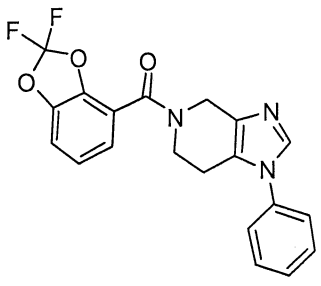
Ví dụ 50: 5-[(2,2-điflo-1,3-benzodioxol-4-yl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin;

Bước A: 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin.



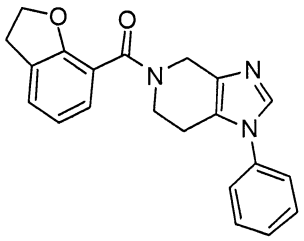
Dung dịch Chất trung gian 2 (111 mg, 0,569 mmol) trong AcOH (15 ml) được cho đi qua ống đựng chất xúc tác Rh/C trên thiết bị hyđro hoá H-Cube ở áp suất 8 MPa (80 bar) và tốc độ dòng là 1 ml/phút ở 100 °C. Phản ứng được quay vòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế tại cột 12 g SiO_2 với NH_3 0-10 %/MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo hợp chất mong muốn (90 mg, 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{13}N_3$, 199,3; tỷ số m/z tìm được, 200,2 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-[(2,2-điflo-1,3-benzodioxol-4-yl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



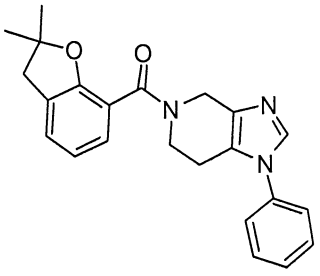
Dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 50, Bước A (28 mg, 0,141 mmol) và TEA (23 µL, 0,169 mmol) trong $CHCl_3$ (1 mL) được làm lạnh tới 0 °C được bổ sung 2,2-điflo-1,3-benzodioxol-4-cacbonyl clorua (34 mg, 0,155 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế tại cột 12 g SiO_2 với NH_3 0-4 % /MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo hợp chất mong muốn (43 mg, 80 %). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}F_2N_3O_3$, 383,1; m/z tìm được, 384,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,39 (m, 4H), 7,36-7,09 (m, 5H), 4,88 (s, 1H), 4,58 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,86-2,74 (m, 3H).

Ví dụ 51: 5-[(2,3-đihyđro-1-benzofuran-7-ylcacbonyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 50 bằng cách thay thế 2,3-đihyđro-1-benzofuran-7-cacbonyl clorua cho 2,2-điflo-1,3-benzodioxol-4-cacbonyl clorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}N_3O_2$, 345,1; m/z tìm được, 346,3 $[M+H]^+$.

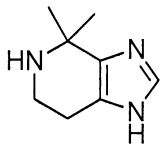
Ví dụ 52: 5-[(2,2-Đimetyl-2,3-đihyđro-1-benzofuran-7--yl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 50 bằng cách thay thế 2,2-đimetyl-2,3-đihyđro-1-benzofuran-7-cacbonyl clorua cho 2,2-điflo-1,3-benzodioxol-4-cacbonyl clorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{23}N_3O_2$, 373,2; m/z tìm được, 374,3 $[M+H]^+$.

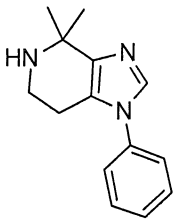
Ví dụ 53: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,4-đimetyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.

Bước A: 4,4-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin.



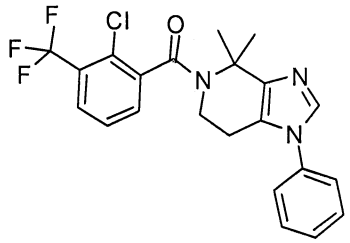
Dung dịch histamin (500 mg, 4,5 mmol) và axeton (3,3 mL, 45 mmol) trong AcOH (3 mL) được gia nhiệt tới 100 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế tại cột 16 g SiO_2 với NH_3 0-80 %/MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo hợp chất mong muốn (543 mg, 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{13}N_3$, 151,1; tỷ số m/z tìm được, 152,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (s, 1H), 3,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H).

Bước B: 4,4-đimetyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin



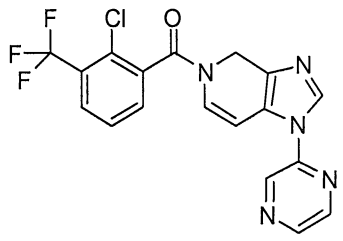
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 15, Bước 1, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 53, Bước 5 cho 1H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-C]-pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho C $H_{17}N_3$, 227,1; tỷ số m/z tìm được, 228,1 $[M+H]^+$.

Bước C: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,4-đimetyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



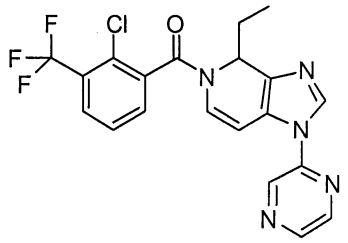
Dung dịch của sản phẩm của Ví dụ 53, Bước B (59 mg, 0,26 mmol) trong DCM (2 mL) đã được bổ sung Chất trung gian 12 (63 mg, 0,26 mmol) và K_2CO_3 (89 mg, 0,65 mmol). Huyền phu thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế tại cột 12 g SiO_2 với NH_3 0-4 % /MeOH trong CH_2Cl_2 để tạo hợp chất mong muốn (55 mg, 48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}ClF_3N_3O$, 433,1; m/z tìm được, 434,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,37 (m, 5H), 7,30 (dd, J = 5.3, 3.3 Hz, 2H), 3,53-3,38 (m, 2H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,01 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Ví dụ 54: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



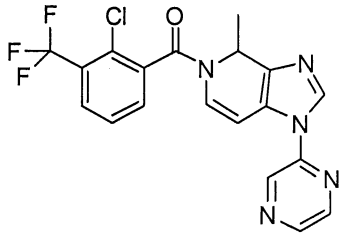
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 4 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{11}ClF_3N_5O$, 405,1; m/z tìm được, 406,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 55: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-etyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



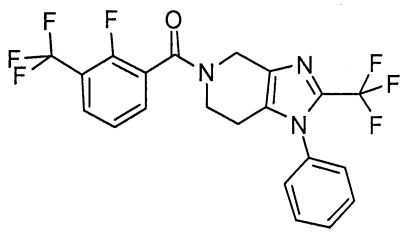
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 4 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và EtMgBr cho MeMgBr. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_3N_5O$, 433,1; m/z tìm được, 434,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 56: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



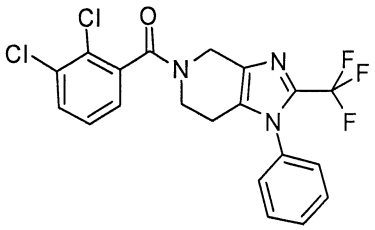
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 4 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{13}ClF_3N_5O$, 419,1; m/z tìm được, 420,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 57: 5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



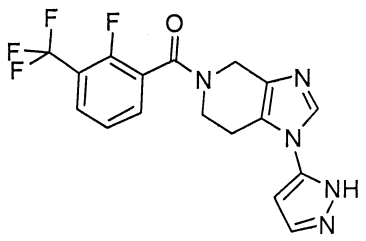
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{14}F_7N_3O$, 457,1; m/z tìm được, 458,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 58: 5-[2,3-điclophenyl]cacbonyl]-1-phenyl-2-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



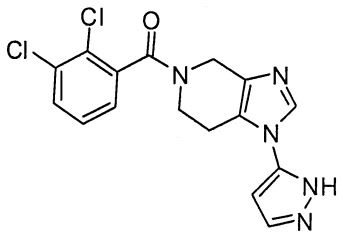
MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}Cl_2F_3N_3O$, 439,0; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δδδ7,62-7,44 (m, 3H), 7,37-7,17 (m, 3H), 5,04-4,83 (m, 1H), 4,49-4,26 (m, 1H), 4,22 (dt, J = 13,1, 5,5 Hz, 1H), 3,99 (dt, J = 13,2, 6,0 Hz, 1H), 3,61-3,44 (m, 1H), 2,59 (td, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 2,54-2,42 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H)

Ví dụ 59: 5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất Ví dụ 59 được điều chế tương tự như Ví dụ 5. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}F_4N_5O$, 379,1; m/z tìm được, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,74 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75-7,56 (m, 3H), 7,34 (dt, J = 10,9, 7,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,20 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

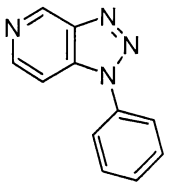
Ví dụ 60: 5-[2,3-điclophenyl]cacbonyl]-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất Ví dụ 60 được điều chế tương tự như Ví dụ 5. . MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{13}Cl_2N_5O$, 361,0; m/z tìm được, 362,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,18-11,79 (m, 1H), 7,98-7,85 (s, 0.4H), 7,88-7,76 (s, 0.6H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,54-7,47 (ddd, J = 7,9, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,17 (m, 3H), 6,32-6,23 (dd, J = 10,6, 2,4 Hz, 1H), 5,05-4,78 (ddt, J = 68,4, 16,2, 1,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 4,13-4,02 (dt, J = 12,5, 5,9 Hz, 1H), 3,60-3,49 (td, J = 6,2, 5,6, 3,8 Hz, 1H), 3,15-2,99 (dt, J = 7,5, 4,1 Hz, 1H), 2,97-2,73 (m, 1H).

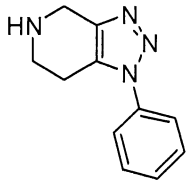
Ví dụ 61: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

Bước 1 Chất trung gian 15 : 1-Phenyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



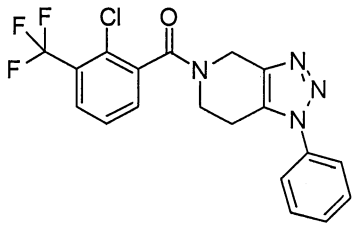
Dung dịch chứa 1H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-C]-pyriđin (200 mg, 1,7 mmol), iotbenzen (407 mg, 2,0 mmol), Cs_2CO_3, (1,08 g, 3,3 mmol), oxit đồng (I) (17 mg, 0,12 mmol), 4,7-đimetoxy-[1,10]-phenanthrolin (84 mg, 0,35 mmol), PEG 400 (0,3 ml) được kết hợp trong butyronitril (3 ml) và được gia nhiệt tới 110 °C qua đêm. Phản ứng được pha loãng với $CHCl_3$, được lọc qua Celite© và sau đó được làm cô và tinh chế tại 16 g SiO2 với NH_3 0-3,5 % /MeOH trong CH_2Cl_2 để cho ra 52 mg (16 %) 1-phenyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8N_4$, 196,1; tỷ số m/z tìm được, 197,1 $[M+H]+$. ^1H NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,62-7,52 (m, 1H).

Bước 2 Chất trung gian 16 : 1-Phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



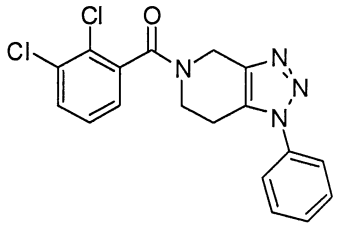
Dung dịch 1-phenyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (61 mg, 0,31 mmol) trong MeOH (15 ml) được cho đi qua ống đựng chất xúc tác PtO_2 trên thiết bị hyđro hoá H-Cube ở áp suất 7 MPa (70 bar) và tốc độ dòng là 1 ml/phút. Phản ứng được cô và hỗn hợp thô của phản ứng được tinh chế tại cột 12 g SiO_2 với NH_3 0-8 % /MeOH trong CH_2Cl_2 để cho 35 mg (56 %) 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}N_4$, 200,2; tỷ số m/z tìm được, 201,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 2H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,20 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

Bước 3 Ví dụ 61 : 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Dung dịch chứa 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (17 mg, 0,085 mmol) và axit 2-clo-3-(triflometyl) benzoic (21 mg, 0,093 mmol) trong DCM (8 mL) được xử lý với Et_3N (35 µL, 0,5 mmol), sau đó là HATU (38 mg, 0,1 mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được cô tới thể tích tối thiểu và được tinh chế tại cột 16 g SiO_2 với NH_3 0-3,5 % trong MeOH/CH_2Cl_2 để cho ra 32 mg (91 %) 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O$, 406,1; m/z tìm được, 407,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84-7,75 (m, 1H), 7,62-7,43 (m, 7H), 5,11 (q, J = 16,5 Hz, 1H), 4,64-4,45 (m, 1H), 4,32 (dt, J = 13.2, 5,4 Hz, 0,5H), 4,05-3,95 (m, 0,5H), 3,65-3,48 (m, 1H), 3,04 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,01-2,76 (m, 1H).

Ví dụ 62: 5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Dung dịch chứa 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (17 mg, 0,085 mmol) và axit 2,3-điclobenzoic (18 mg, 0,093 mmol) trong DCM (8 ml) được xử lý với Et_3N (35 µL, 0,5 mmol), sau đó là HATU (38 mg, 0,1 mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được cô tới thể tích tối thiểu và được tinh chế tại cột 16 g SiO_2 với NH_3 0-3,5 % trong MeOH/CH_2Cl_2 để cho ra 24 mg (75 %) 5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-

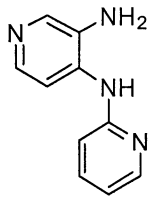
[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2N_4O$, 372,0; m/z tìm được, 373,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63-7,42 (m, 5H), 7,38-7,17 (m, 2H), 5,23-4,88 (m, 1H), 4,54 (q, J = 15,7 Hz, 1H), 4,23 (dt, J = 13,2, 5,5 Hz, 1.0H), 4,10-4,00 (m, 1.0H), 3,65-3,48 (m, 1H), 3,03 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,00-2,74 (m, 1H).

Ví dụ 63: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

Bước 1 Chất trung gian 17: N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin.

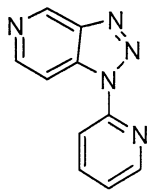
$Pd(OAc)_2$ (9,5 mg, 0,042 mmol) và BINAP (26 mg, 0,042 mmol) được kết hợp trong toluen (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được cho vào một lọ đóng kín chứa 4-clo-3-nitropyriđin (172 mg, 1,0 mmol), 2-aminopyriđin (100 mg, 1,0 mmol), và K_2CO_3 (160 mg, 1,2 mmol) trong toluen (2 ml). Phản ứng được gia nhiệt tới 110 °C trong 2 giờ. Sau đó phản ứng được lọc trong khi còn nóng và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Phần lọc kết hợp được làm cô và tinh chế trên 16 g SiO_2 với EtOAc 0-40 %/hexan. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8N_4O_2$, 216,0; m/z tìm được, 217,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,2, 7.4, 1,9 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 7,4, 5,0, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Bước 2 Chất trung gian 18: N-4-Pyriđin-2-ylpyriđin-3,4-điamin.



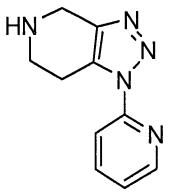
Dung dịch N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin (195 mg, 0,9 mmol) trong EtOH (15 ml) được xử lý với Pd/C 10 % (10 mg) và sau đó được cho dưới áp suất một atm khí H_2 và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite© và được cô lại thành một chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}N_4$, 186,1; tỷ số m/z tìm được, 187,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,28 (ddd, J = 5,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,52 (s, 2H).

Bước 3 Chất trung gian 19 : 1-Pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



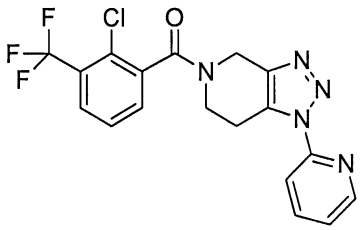
N-4-Pyriđin-2-ylpyriđin-3,4-điamin (100 mg, 0,54 mmol) trong THF (5 ml) và HOAc (0,034 ml, 0,59 mmol) được xử lý với t-butyl nitrit (0,11 ml, 0,81 mmol) và được gia nhiệt tới 100 °C trong 90 phút. Phản ứng được làm lạnh xuống 23 °C và thu được một chất rắn kết tủa. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên để hoà tan chất rắn, lọc và dung dịch lọc được làm cô một phần. Chất rắn được tách ra (55 mg, 52 %) và sau đó dung dịch lọc được cô để cho ra một sản phẩm bổ sung (57 mg, 54 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7N_5$, 197,1; tỷ số m/z tìm được, 198,1 $[M+H]+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,55 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,65 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 5,8, 1.2 Hz, 1H), 8.33 (dt, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,4, 4,9, 1,0 Hz, 1H).

Bước 4 Chất trung gian 20: 1-(Pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



1-Pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]pyriđin (23 mg, 0,12 mmol) trong HOAc (14 mL) được hyđro hóa ở 5 MPa (50 bar) sử dụng Rh/C làm chất xúc tác trong công cụ H-cube với lưu lượng 1 ml/phút và được khuấy bằng cách cho sản phẩm tuần hoàn trong 2 giờ. Phản ứng được cô và sau đó được tinh chế một phần tại 12 g SiO_2 với NH_3 0-10 % trong MeOH/CH_2Cl_2. Sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm trong phản ứng tiếp theo. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_5$, 201,2; tỷ số m/z tìm được, 202,2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (ddd, J = 4.9, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,18-8,10 (m, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,3, 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 4,12 (t, J = 1,4 Hz, 2H), 3,31-3,12 (m, 4H).

Bước 5 Ví dụ 63 : 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

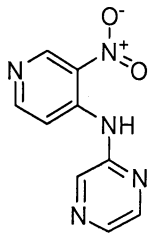


Dung dịch 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (13 mg, 0,065 mmol) trong THF (1 mL) được xử lý bằng 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (19 mg, 0,078 mmol), sau đó bằng Et_3N (0,013 mL, 0,097 mmol). Sau 5 phút, phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và phần hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$. Phần hữu cơ sau đó được sấy khô với Na_2SO_4, làm cô và tinh chế trên 4 g SiO_2 để tạo 20 mg (75 %) của: 5-{[2-clo-3-

(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_5O$, 407,1; m/z tìm được, 408,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (dddd, J = 32,1, 4.9, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (ddt, J = 17,3, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,93 (ddt, J = 8,4, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 6,6, 4.4, 2,2 Hz, 1H), 7,57-7,42 (m, 2H), 7,35 (dddd, J = 12,3, 7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 5,25-4,96 (m, 1H), 4,35 (dt, J = 13,3, 5,4 Hz, 1H), 4,11-3,95 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,36 (s, 1H).

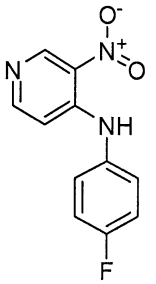
Các chất trung gian 21-30 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 17, bằng cách thay thế aryl hoặc heteroaryl amin phù hợp cho N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin và halo-nitro pyriđin phù hợp cho 4-clo-3-nitropyriđin trong quá trình tổng hợp chất trung gian 17.

Chất trung gian 21: N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyrazin-2-amin.



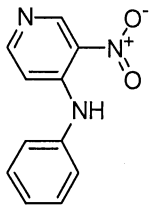
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_7N_5O_2$, 217,1; m/z tìm được, 218,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,38-8,30 (m, 2H).

Chất trung gian 22: N-(4-flophenyl)-3-nitropyriđin-4-amin.



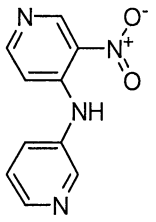
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8FN_3O_2$, 233,0; m/z tìm thấy, M/Z = 234,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,79 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50-7,23 (m, 4H), 6,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H).

Chất trung gian 23: 3-Nitro-N-phenylpyriđin-4-amin.



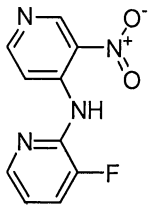
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_9N_3O_2$, 215.1; m/z tìm thấy, M/Z = 216.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,26 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

Chất trung gian 24: N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyriđin-3-amin.



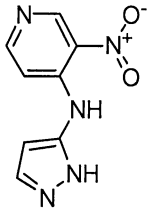
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8N_4O_2$, 216,1; m/z tìm thấy, M/Z = 217,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 6,1 Hz, 1H)

Chất trung gian 25: 3-flo-N-(3-nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin.



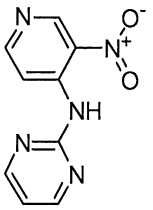
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7N_4O_2$, 234.1; m/z tìm thấy, M/Z = 235.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,78 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,09 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,1, 3,6 Hz, 1H).

Chất trung gian 26: 3-Nitro-N-1H-pyrazol-5-ylpyriđin-4-amin.



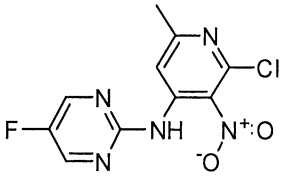
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7N_5O_2$, 205,1; m/z tìm thấy, M/Z = 206,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,74 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 7,80 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H).

Chất trung gian 27: N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyrimiđin-2-amin.



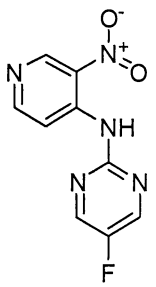
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_7N_5O_2$, 217,1; m/z tìm thấy, M/Z = 218,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,65-9,62 (m, 2H), 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,73-8,67 (m, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H).

Chất trung gian 28: N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)-5-flopyrimiđin-2-amin.



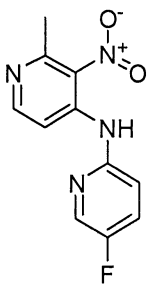
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7N_5O_2$, 283,1; m/z tìm thấy, M/Z = 284,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,47 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

Chất trung gian 29: 5-flo-N-(3-nitropyriđin-4-yl)pyrimiđin-2-amin.



MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6FN_5O_2$, 235,1; m/z tìm được, 236,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,84-10,79 (s, 1H), 9,44-9,35 (s, 1H), 9,00-8,92 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,65-8,58 (dd, J = 6,1, 0,7 Hz, 1H), 8,55 - 8,47 (s, 2H).

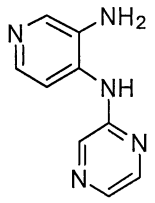
Chất trung gian 30: 5-flo-N-(2-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin.



MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_9FN_4O_2$, 248,071; m/z tìm được, 249,1 $[M+H]^+$.

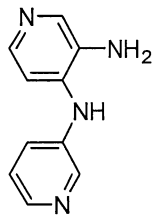
Các chất trung gian 32-39 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 18, bằng cách thay thế các Chất trung gian 21-30 cho N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin trong quá trình tổng hợp Chất trung gian 18.

Chất trung gian 32: N-4-Pyrazin-2-ylpyriđin-3,4-điamin.



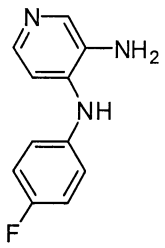
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9N_5$, 187,1; tỷ số m/z tìm được, 188,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H).

Chất trung gian 33: N-4-Pyriđin-3-ylpyriđin-3,4-điamin.



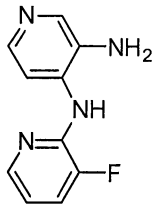
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}N_4$, 186,1; m/z tìm được, M/Z = 187,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H).

Chất trung gian 34: N-4-(4-flophenyl)pyriđin-3,4-điamin.



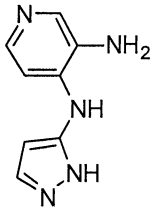
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{10}FN_3$, 203,1; m/z tìm thấy, M/Z = 204,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,19-7,05 (m, 1H), 6,78 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H).

Chất trung gian 35: N-4-(3-flopyriđin-2-yl)pyriđin-3,4-điamin.



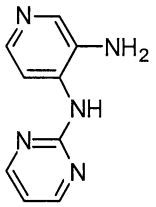
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_9FN_4$, 204,1; m/z tìm được, M/Z = 205,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,08-7,96 (m, 2H), 7,83 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 7.49 (ddd, J = 11,2, 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 8,3, 4,9, 3,6 Hz, 1H).

Chất trung gian 36: N-4-1H-Pyrazol-5-ylpyriđin-3,4-điamin.



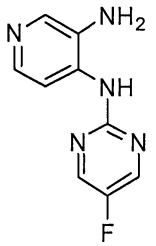
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9N_5$, 175,1; m/z tìm thấy, M/Z = 176,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,41 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,81-7,63 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 5,45 (s, 2H).

Chất trung gian 37: N-4-Pyrimiđin-2-ylpyriđin-3,4-điamin.



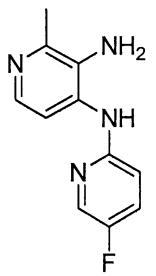
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9N_5$, 187,1; m/z tìm thấy, M/Z = 188,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H).

Chất trung gian 38: N-4-(5-flopyrimiđin-2-yl)pyriđin-3,4-điamin.



MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8FN_5$, 205,1; m/z tìm được, 206,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,21-8,12 (m, 2H), 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,43-3,38 (s, 2H).

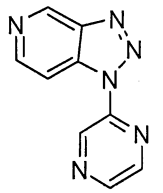
Chất trung gian 39: N-4-(5-flopyriđin-2-yl)-2-metylpyriđin-3,4-điamin.



MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}FN_4$, 218,1; m/z tìm được, 219,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

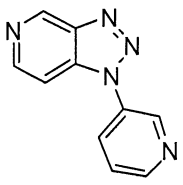
Các chất trung gian 40-47 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 19, bằng cách thay thế các Chất trung gian 32-39 cho N-4-Pyriđin-2-ylpyriđin-3,4-điamin trong quá trình tổng hợp Chất trung gian 19.

Chất trung gian 40: 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



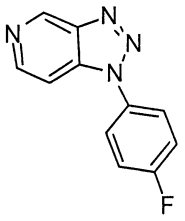
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6N_6$, 198,1; tỷ số m/z tìm được, 199,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,62 (đ, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 5,8, 1,2 Hz, 1H).

Chất trung gian 41: 1-Pyriđin-3-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



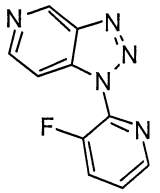
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7N_5$, 197,1; m/z tìm thấy, M/Z = 198,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,61 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,43-8,31 (m, 1H), 8,06 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 4,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 42: 1-(4-flophenyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



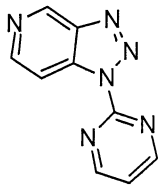
. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_7FN_4$, 214,1; m/z tìm thấy, M/Z = 215,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,60 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

Chất trung gian 43: 1-(3-flopyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



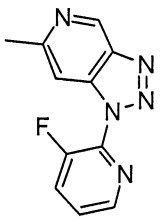
. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_6FN_5$, 215,1; m/z tìm thấy, M/Z = 216,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 3,6, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,9, 1,0 Hz, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H).

Chất trung gian 44: 1-Pyrimiđin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



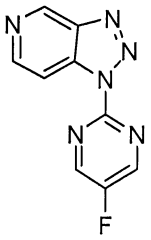
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6N_6$, 198,1; m/z tìm được, M/Z = 199,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 10,10 (s, 1H), 9,17-9,07 (m, 3H), 8,92 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 4,9 Hz, 1H).

Chất trung gian 45: 1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



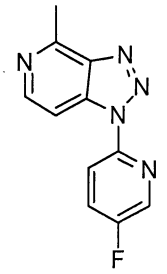
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8FN_5$, 229,1; m/z tìm thấy, M/Z = 230,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,29-8,17 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 2,67 (s, 3H).

Chất trung gian 46: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



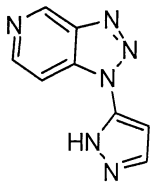
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_5FN_6$, 216,1; m/z tìm được, 217,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 5,8, 1,2 Hz, 1H).

Chất trung gian 47: 1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



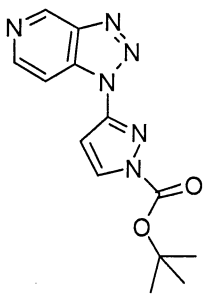
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8FN_5$, 229,1; m/z tìm được, 230,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 3,0, 0,6 Hz, 1H), 8,34 (ddd, J = 9,1, 3,8, 0,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 5,9, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 9,0, 7,4, 2,9 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H).

Chất trung gian 48: 1-(1H-Pyrazol-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



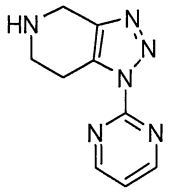
MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6N_6$, 186,1; m/z tìm thấy, M/Z = 187,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13,42 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 49: tert-Butyl 3-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.



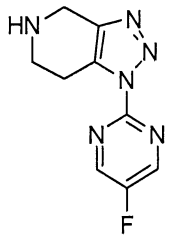
Dung dịch chứa 1-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (1,3 g, 7,0 mmol) trong DCM (40 ml) được xử lý với đi-tert-butyl-cacbonat axit (1,7 g, 7,7 mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm cô và tinh chế trên 40 g SiO_2 với EtOAc 0-70 % /hexan. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{14}N_6O_2$, 286,2; m/z tìm được, 287,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 5,8, 1,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 1,72 (s, 9H).

Chất trung gian 50: 1-Pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



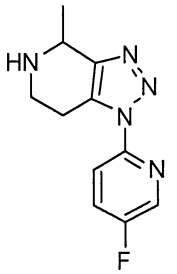
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 20, bằng cách thay thế Chất trung gian 44 cho 1-Pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]pyriđin và PtO_2 cho Rh/C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}N_6$, 202,2; tỷ số m/z tìm được, 203,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,17 (s, 2H), 9,04 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 1,3 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H).

Chất trung gian 51: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]pyriđin. -



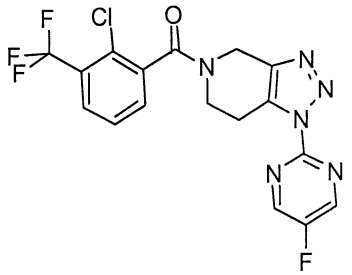
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 20, bằng cách thay thế Chất trung gian 46 cho 1-Pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]pyriđin và PtO_2 cho Rh/C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9N_6$, 220,2; tỷ số m/z tìm được, 221,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (s, 2H), 4,13 (t, J = 1,4 Hz, 2H), 3,23-3,11 (m, 2H).

Chất trung gian 52: 1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 20, bằng cách thay thế Chất trung gian 47 cho 1-pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}FN_5$, 233,2; m/z tìm được, 234,1 $[M+H]^+$.

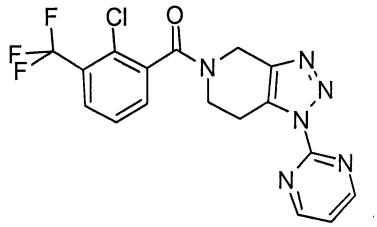
Ví dụ 64: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 63, Bước 5, thay Chất trung gian 51 cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-

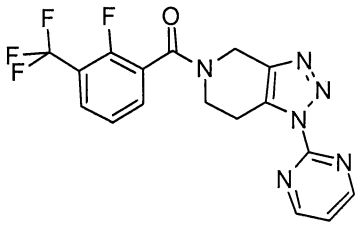
[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{11}ClF_4N_6O$, 426,1; m/z tìm được, 427,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 5,20-5,02 (m, 1H), 4,64-4,42 (m, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 0.5H), 4,14-4,02 (m, 0,5H), 3,67-3,13 (m, 3H).

Ví dụ 65: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



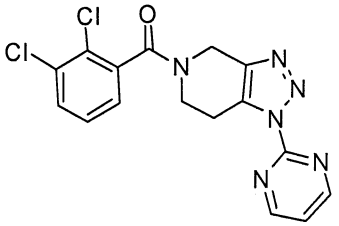
Dung dịch chứa 1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (97 mg, 0,48 mmol), axit 2-clo-3-(triflometyl)-benzoic (118 mg, 0,53 mmol) và Et_3N (0,1 ml, 0,72 mmol) trong DMF (2,5 ml), được xử lý với HATU (219 mg, 0,58 mmol) và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm cô và được tinh chế trên silica gel với NH_3 0-4 % trong $MeOH/CH_2Cl_2$, sau đó là EA 50-100 %/hexan. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}ClF_3N_6O$, 408,1; m/z tìm được, 409,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94-8,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,88-8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,84-7,72 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 2H), 7,47-7,39 (dt, J = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 5,24-5,01 (m, 1H), 4,65-4,46 (m, 1H), 4,38-4,26 (dt, J = 13,4, 5,5 Hz, 0.5H), 4,13 - 4,00 (ddd, J = 13,4, 6,9, 5,4 Hz, 0,5H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,50-3,43 (dt, J = 6,9, 4,8 Hz, 1H), 3,43-3,16 (m, 1H).

Ví dụ 66: 5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 65 bằng cách thay thế axit 2-flo-3-(triflometyl)-benzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_4N_6O$, 392,1; m/z tìm được, 393,1 $[M+H]^+$.

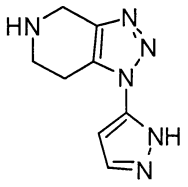
Ví dụ 67: 5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 65 bằng cách thay thế axit 2,3 điclobenzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}Cl_2N_6O$, 374,0; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (dd, J = 15,2, 4,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,0, 5,7, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 10,9, 4,8 Hz, 1H), 7,36-7,17 (m, 3H), 5,20-5,01 (m, 1H), 4,63-4,44 (m, 1H), 4,27-4,03 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 1H), 3,50-3,12 (m, 1H), 3,42 - 3,16 (m, 1H).

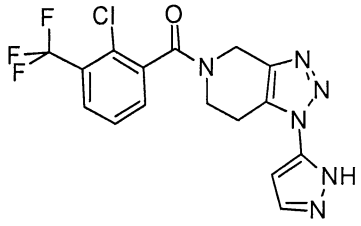
Ví dụ 68: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

Bước A: 1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 20, bằng cách thay thế Chất trung gian 48 cho 1-Pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]pyriđin và PtO_2 cho Rh/C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{10}N_6$, 190,1; tỷ số m/z tìm được, 191,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 3,15-2,96 (m, 4H).

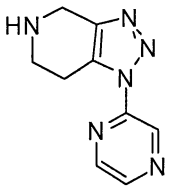
Bước B: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 65, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 68, Bước A cho 1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}ClF_3N_6O$, 396,1; m/z tìm được, 397,1 $[M+H]^+$.

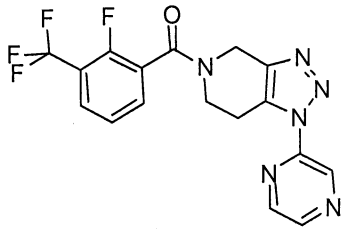
Ví dụ 69: 5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

Bước A: 1-(pyrazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



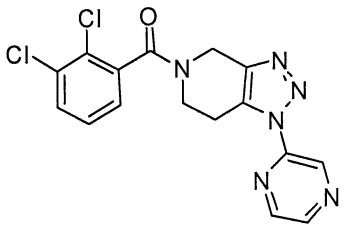
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 20, bằng cách thay thế Chất trung gian 40 cho 1-Pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]pyriđin và PtO_2 cho Rh/C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}N_6$, 202,1; tỷ số m/z tìm được, 203,1 $[M+H]+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,50 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,24-3,13 (m, 4H).

Bước B: 5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



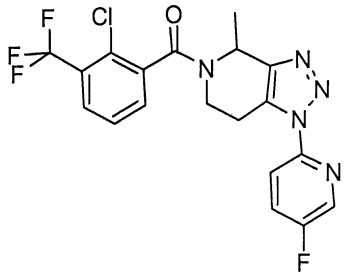
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 65, bằng cách thay thế hợp chất của Ví dụ 69, Bước A cho 1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 2-flo-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic và DCM cho DMF. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}F_4N_6O$, 392,1; m/z tìm được, 393,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,52 (dd, J = 15,7, 1,4 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,72-7,58 (m, 1H), 7,38 (dt, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,43 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 1,88-1,71 (s, 1H).

Ví dụ 70: 5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



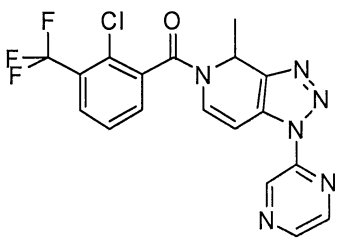
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 65, bằng cách thay thế axit 2,3-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)-benzoic và thay thế DCM cho DMF. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{12}Cl_2N_6O$, 374,0; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,52 (ddd, J = 11,3, 1,4, 0,5 Hz, 1H), 8,66 (ddd, J = 10,9, 2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,52-8,41 (m, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,0, 3,1, 1,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,17 (m, 2H), 5,19 – 5,01 (m, 1H), 4,64 – 4,40 (m, 1H), 4,28 – 4,00 (m, 1H), 3,69 – 3,50 (m, 1H), 3,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ví dụ 71: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



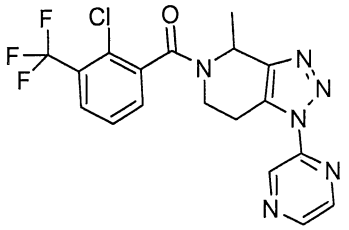
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 63, Bước 5, thay Chất trung gian 52 cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế DCM cho THF. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 72: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



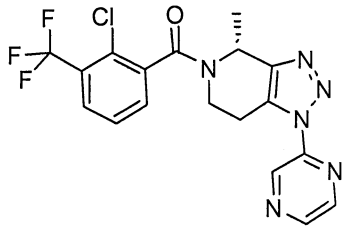
Huyền phù chứa 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (100 mg, 0,5 mmol) trong THF (2,5 mL) được xử lý với 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (135 mg, 0,56 mmol) và phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 23 °C. Phản ứng được làm nguội đến -50 °C và xử lý với MeMgBr (dung dịch 3,0 M trong Et_2O, 0,18 mL, 0,56 mmol), và phản ứng được làm ấm dần đến 23 °C sau 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà, sau đó được tách chiết với EtOAc và tinh chế trên 16 g SiO_2 với etyl axetat 0-50 %/hexan để cung cấp 174 mg (82 %) 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{12}ClF_3N_6O$, 420,1; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,64 – 9,45 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,75 – 8,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,51 – 8,38 (ddd, J = 6,8, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,78 (dt, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,38 (m, 2H), 6,69 – 6,54 (m, 1H), 6,44 – 6,22 (m, 2H), 1,70 – 1,50 (m, 4H).

Ví dụ 73: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



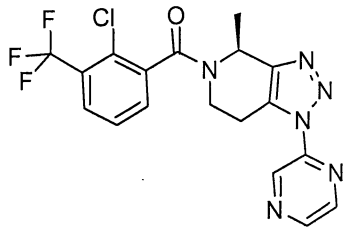
Huyền phù chứa 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (150 mg, 0,36 mmol) trong MeOH (3,0 mL) và THF (1,0 mL) được xử lý với Pd/C 10 % (30 mg), đặt dưới áp suất 1 atm H_2 và khuấy qua đêm. Phản ứng được lọc qua Celite© và tinh chế trên 12 g SiO_2 với 0-70 % EA/ DCM. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 74: (4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 73 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,57 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

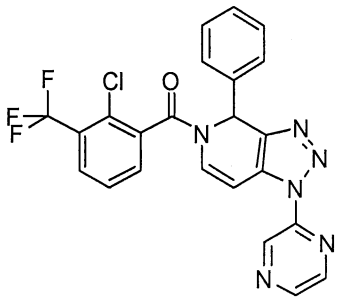
Ví dụ 75: (4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 73 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

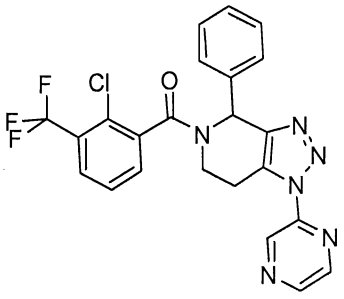
Ví dụ 76-88 được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 72 & 73, bằng cách thay thế thuốc thử Grignard phù hợp cho MeMgBr.

Ví dụ 76: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



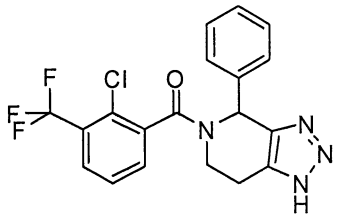
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72, bằng cách thay thế PhMgBr cho MeMgBr. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{14}ClF_3N_6O$, 482,1; m/z tìm được, 483,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 77: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



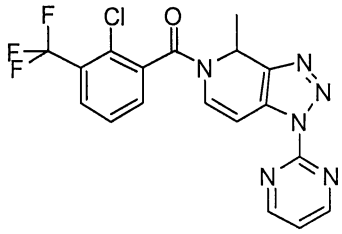
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 73 bằng cách thay thế hợp chất ở Ví dụ 76 cho 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{16}ClF_3N_6O$, 484,1; m/z tìm được, 485,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



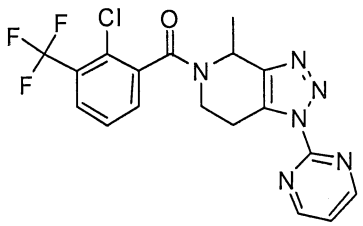
Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng phụ phẩm của phản ứng tiến hành để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 77. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O$, 406,1; m/z tìm được, 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 79: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



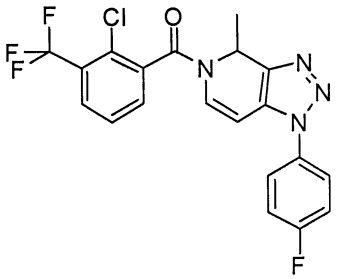
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72, bằng cách thay thế Chất trung gian 44 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{12}ClF_3N_6O$, 420,1; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



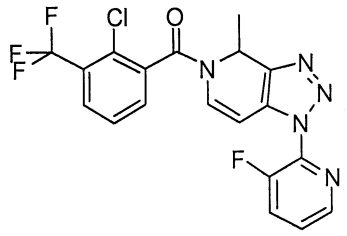
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 73 bằng cách thay thế hợp chất ở Ví dụ 79 cho 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72, bằng cách thay thế Chất trung gian 42 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{13}ClF_4N_4O$, 436,1; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (ddd, J = 7,3, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,41 (m, 3H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 6,39 – 6,20 (m, 2H), 5,79 – 5,70 (m, 1H), 1,67 – 1,54 (m, 3H).

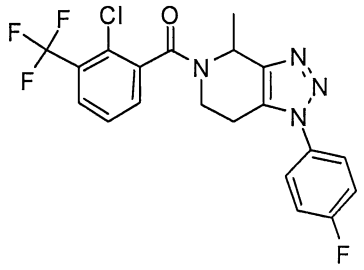
Ví dụ 82: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72, bằng cách thay thế Chất trung gian 43 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS

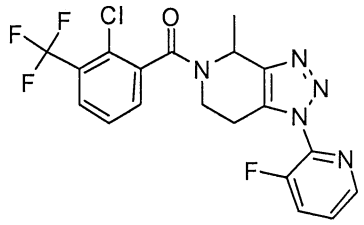
(ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{12}ClF_4N_5O$, 437,1; m/z tìm được, 438,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 83: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flophenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



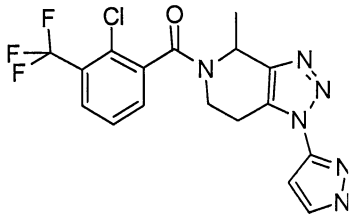
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 73 bằng cách thay thế hợp chất ở Ví dụ 81 cho 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_4N_4O$, 438,1; m/z tìm được, 439,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 84: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



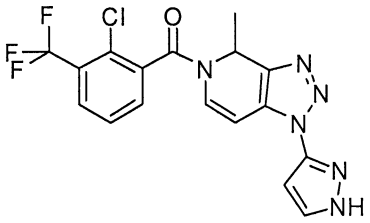
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 73 bằng cách thay thế hợp chất ở Ví dụ 82 cho 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,0; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 85: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



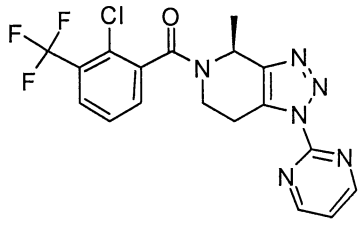
Dung dịch chứa Chất trung gian 232 (480 mg, 0,94 mmol) trong axit formic 4,0 ml) được xử lý với HCl 6,0 N (0,31 ml, 1,9 mmol) và khuấy trong 16 giờ. Các thao tác sau đây được thực hiện ba lần: MeOH được bổ sung và bay hơi quay cho hỗn hợp phản ứng thô để tạo ra sản phẩm mong muốn. Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng chiral SFC trên (CHIRALPAK AD-H 5 μm 250x20 mm). Pha động (70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 133 và 134. Khối lượng MS (ESI) được tính cho. $C_{22}H_{22}ClF_3N_6O_3$, 410.09; m/z tìm được, 411,1 $[M+H]^+$. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,1; m/z tìm được, 411,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 86: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



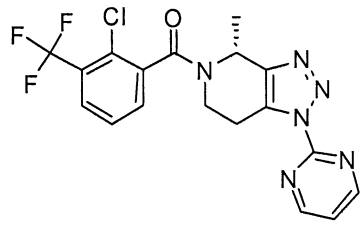
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61 bước 3. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}ClF_3N_6O$, 408,1; m/z tìm được, 409,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 87: (4S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



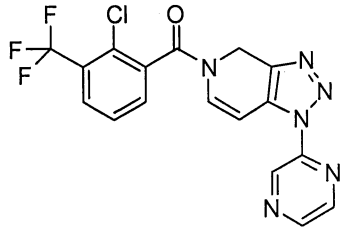
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 80 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,85 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 422,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 88: (4R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



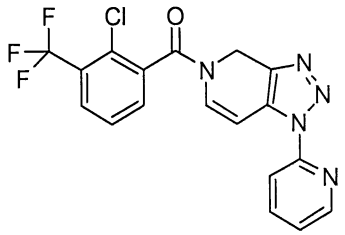
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 80 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,57 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 422,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 89: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



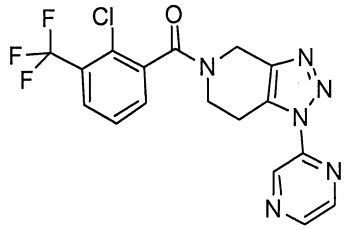
Dung dịch chứa 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (Chất trung gian 40) (50 mg, 0,25 mmol) trong THF (2,0 mL) được xử lý với 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (67 mg, 0,28 mmol) và khuấy trong 5 phút. Phản ứng được xử lý với este Hantzsch (269 mg, 1,0 mmol) nung nóng đến 80 °C trong ống đóng kín trong 90 phút. Phản ứng được cô và tinh chế trên 16 g SiO_2 với EtOAc 0-50 % /hexan để tạo ra 87 mg (hiệu suất 85 %) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{10}ClF_3N_6O$, 406,1; m/z tìm được, 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyriđin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



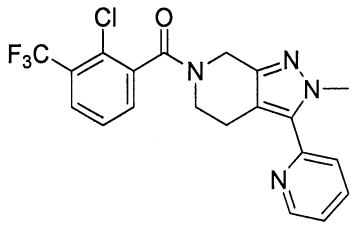
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 89, bằng cách thay thế Chất trung gian 19 cho Chất trung gian 40. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{11}ClF_3N_5O$, 405,1; m/z tìm được, 406,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

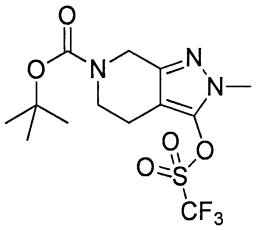


Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 73 bằng cách thay thế hợp chất ở Ví dụ 89 cho 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{12}ClF_3N_6O$, 408,1; m/z tìm được, 409,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



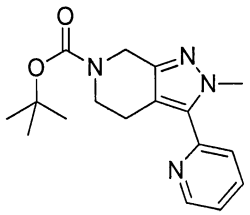
Chất trung gian 53: tert-Butyl 2-metyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat



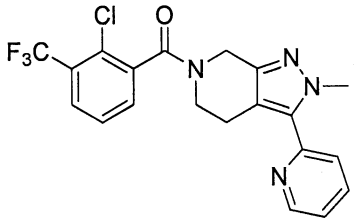
Bước A: tert-Butyl 2-metyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat. Dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-etyl 3-oxopiperiđin-1,4-đicarboxylat (5,0 g, 18,4 mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung metylhyđrazin (1,07 mL, 20,3 mmol). Dung dịch được khuấy qua đêm tại 80 °C dưới áp suất 1 atm nitơ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô trong chân

không. Cặn được hòa tan trong 40 mL CH_2Cl_2 và điisopropyletylamin (3,5 mL, 20,3 mmol) và N-phenyltriflometansulfonat (7,32 g, 20,3 mmol) được bổ sung. Dung dịch được khuấy qua đêm. Phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-30 %/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (4,67 g, 79 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho. $C_{13}H_{18}F_3N_3O_5S$, 385,1; m/z tìm được, 386,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,53 - 4,45 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

Chất trung gian 54: tert-Butyl 2-metyl-3-(pyriđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat.

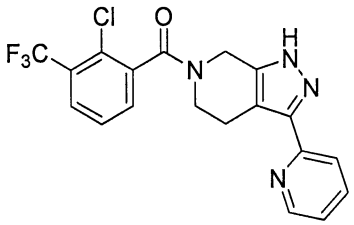


Bước B: tert-Butyl 2-metyl-3-(pyriđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 2-metyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat (1.0 g, 2,60 mmol) trong DMF (25 mL) được bổ sung este pinacol axit pyriđin-2-boronic (1,33 g, 6,49 mmol), xesi cacbonat (3,42 g, 10,38 mmol), đồng clorua (257 mg, 0,259 mmol), paladi axetat (29 mg, 0,130 mmol) và 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen (145 mg, 0,259 mmol). Phản ứng được khuấy tại 100 °C qua đêm dưới áp suất 1 atm N_2. Phản ứng được đổ vào nước đá và tách chiết với CH_2Cl_2 ba lần. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và bay hơi. Sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-100 %/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (145 mg, 17 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{22}N_4O_2$, 314,2; m/z tìm được, 315,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 - 8,70 (m, 0,5H), 7,80 - 7,76 (m, 0,5H), 7,40 -7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 4,66 - 4,44 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 2,73-2,55 (m, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 9H).



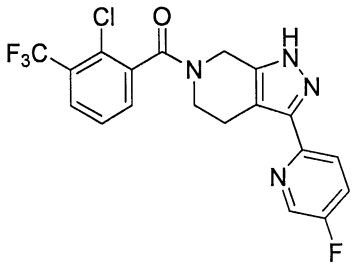
Bước C: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin. Dung dịch chứa tert-butyl 2-metyl-3-(pyriđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat (135 mg, 0,429 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được bổ sung 4 M HCl trong đioxan (0,43 mL, 1,72 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung 1 mL MeOH và khuấy qua đêm. Phản ứng được cô thành gôm màu vàng. Nó được kết hợp với axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (155 mg, 0,690 mmol), BOP (305 mg, 0,690 mmol) và trietylamin (0,37 mL, 2,65 mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, phản ứng được lọc và tinh chế bằng HPLC (hệ thống điều chế Agilent, cột Waters XBridge C18 5 µm 50x100 mm, MeOH 5-99 % /20 nM NH_4OH trên 18 phút ở mức 80 mL/phút). Sản phẩm mong muốn được tách riêng dưới dạng chất rắn màu trắng (56 mg, 31 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,1; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 - 8,69 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 2H), 7,54 - 7,34 (m, 3H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,09 (d, J = 16,6 Hz, 0,5H), 4,90 (d, J = 16,6 Hz, 0,5H), 4,46 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 4,36 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 4,24 (dt, J = 12,8, 5,4 Hz, 0,5H), 4,10 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 0,5H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H).

Ví dụ 93: Muối 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-TFA

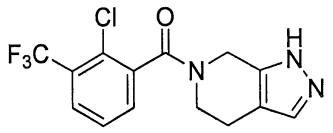


Lọ chứa 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (17 mg, 0,040 mmol) được bổ sung pyriđini clorua (215 mg, 1,86 mmol). Lọ được lám sạch bằng N_2 và nung nóng đến 170 °C trong 30 phút. Phản ứng được bổ sung EtOAc và NaOH 1 M. Các pha được tách riêng và pha nước được tách chiết với EtOAc ba lần. Pha hữu cơ kết hợp đươc cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng HPLC axit. Sản phẩm được tách riêng dưới dạng dầu màu cam (8 mg, 38 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O$, 406,1; m/z tìm được, 407,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,70 - 8,66 (m, 1H), 8,41 - 8,34 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 7,93 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,61 (m, 3H), 5,10 – 5,06 (m, 0,7H), 4,97 – 4,93 (m, 0,7H), 4,48 (s, 0,7H), 4,32 - 2,27 (m, 0,3H), 4,04 - 3,97 (m, 0,3H), 3,66 - 3,54 (m, 1,3H), 3,14-3,09 (m, 0,7H), 3,04 - 2,88 (m, 1,3H).

Ví dụ 94: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



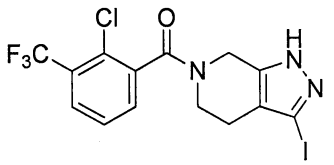
Chất trung gian 55: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



Bước A: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin. Dung dịch chứa 4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin

(1,01 g, 5,15 mmol) in DMF (17 mL) được bổ sung axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (2,31 g, 10,30 mmol), bazơ Hunig (3,55 mL, 20,60 mmol) và HATU (2,31 g, 10,30 mmol). Dung dịch được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng rồi đổ vào nước đá (300 mL). Chất rắn thu được được thu thập bằng cách lọc hút và làm khô trong không khí. Chất rắn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-100 %/hexan). Các phần chiết sản phẩm được cô thành chất rắn màu trắng, hòa tan trong etanol (20 mL) và NaOH 1M (20 mL) và khuấy ở 80 °C trong 1 giờ. Nước (50 mL) và CH_2Cl_2 (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách riêng và pha nước được tách chiết hai lần với CH_2Cl_2. Các Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô thành dầu (1,37 g, 81 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$, 329,1; m/z tìm được, 330,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (br s, 1H), 5,11 (d, J = 16,6 Hz, 0,5H), 4,85 (d, J = 16,6 Hz, 0,5H), 4,46 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 4,36 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 4,22 - 4,18 (m, 0,5H), 3,94 - 3,88 (m, 0,5H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H).

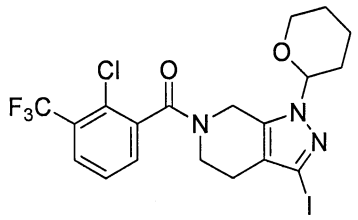
Chất trung gian 56: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.

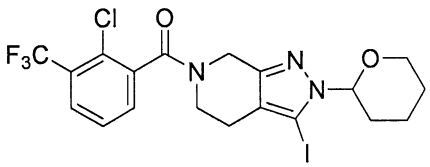


Bước B: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin. Dung dịch chứa 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (63 mg, 0,191 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung N-iođosuxinimit (47 mg, 0,210 mmol). Dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng rồi đổ vào nước đá (10 mL). Sản phẩm được tách chiết với EtOAc ba lần. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-50 %/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (48 mg, 55 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{14}H_{10}ClF_3IN_3O$, 454,95; m/z tìm được, 455,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR

(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (br s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 5,13 (d, J = 16,7 Hz, 0,6H), 4,82 (d, J = 16,7 Hz, 0,6H), 4,47 (d, J = 16,0 Hz, 0,4H), 4,37 (d, J = 16,0 Hz, 0,4H), 4,27 - 4,19 (m, 0,4H), 3,95 – 3,85 (m, 0,4H), 3,45 – 3,50 (m, 1,2H), 2,62 – 2,66 (m, 0,8H), 2,51 (m, 0,6H), 2,46 - 2,37 (m, 0,6H).

Chất trung gian 57: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin

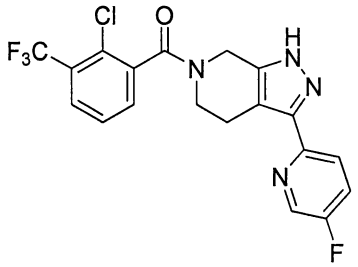




Bước C: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin/6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-2-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.

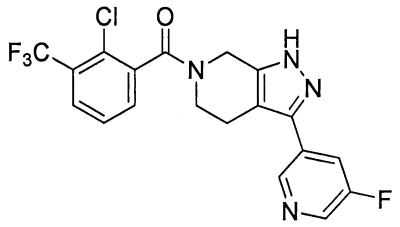
Dung dịch chứa 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (40 mg, 0,09 mmol) trong đicloetan (1 mL) được bổ sung 3,4-đihyđropyran (24 mL, 0,26 mmol) và axit para-toluensulfonic (2 mg, 0,009 mmol). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng, phản ứng được pha loãng với CH_2Cl_2 và rửa với natri bicacbonat bão hòa chứa nước. Các pha hữu cơ làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-50 %/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp đồng phân vị trí (45 mg, 95 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{18}ClF_3IN_3O_2$, 539.0; m/z tìm được, 540,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 94: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



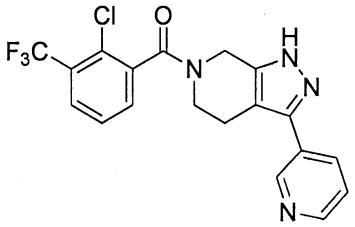
Dung dịch chứa 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (hỗn hợp đồng phân vị trí) (81 mg, 0,15 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung este pinacol axit 5-flopyriđin-2-boronic (84 mg, 0,38 mmol), xesi cacbonat (198 mg, 0,600 mmol), đồng clorua (15 mg, 0,15 mmol), paladi axetat (2 mg, 0,008 mmol) và 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen (8 mg, 0,150 mmol). Phản ứng được khuấy tại 85 °C qua đêm dưới áp suất 1 atm N_2. Phản ứng được pha loãng với nước và natri cacbonat chứa nước (5 %) và tách chiết với EtOAc ba lần. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC (hệ thống điều chế Agilent, cột Waters XBridge, C18, 5 µm, 30x100 mm, MeOH 5-99 %/20 nM NH_4OH trên 18 phút ở mức 30 mL/phút). Các phần chiết sản phẩm được cô trong chân không rồi hòa tan trong CH_2Cl_2 (1 mL). (Khử bảo vệ THP) Trietylsilan (0,011 mL, 0,0737 mmol) và TFA (0,236 mL, 0,059 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ rồi cô trong chân không. Phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-100 %/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (4 mg, 6 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{13}ClF_4N_4O$, 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 - 8,47 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 4H), 5,13 (d, J = 16,5 Hz, 0,5H), 4,93 (d, J = 16,5 Hz, 0,5H), 4,51 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 4,40 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 4,34 - 4,25 (m, 0,5H), 4,07 - 3,98 (m, 0,5H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 3,01 - 2,94 (m, 0,5H), 2,88 - 2,78 (m, 0,5H).

Ví dụ 95: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(5-flopyriđin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



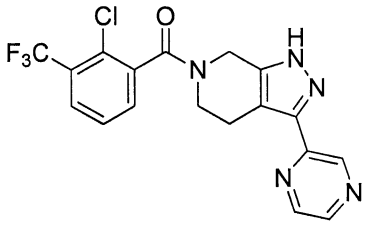
Dung dịch chứa 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (90 mg, 0,167 mmol) trong 1,4-đioxan (1 mL) được bổ sung axit 5-flopyriđin-3-boronic (70 mg, 0,50 mmol), kali phosphat (106 mg, 0,50 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen]điclopaladi(II) (18 mg, 0,025 mmol) và 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen (6 mg, 0,010 mmol). Phản ứng được khuấy tại 100 °C qua đêm dưới áp suất 1 atm N_2. Phản ứng được lọc qua Celite© và Celite© được rửa với EtOAc. Dung môi được cô và cặn được tinh chế bằng HPLC (hệ thống điều chế Agilent, cột Waters XBridge, C18, 5 µm, 30x100 mm, MeOH 5-99 % /20 mM NH_4OH trên 18 phút ở mức 30 mL/phút), sau đó khử bảo vệ THP như mô tả trong Ví dụ 94 để tạo ra sản phẩm mong muốn (30 mg, 42 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{13}ClF_4N_4O$, 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8,73 - 8,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,48 - 8,39 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 5,15 (d, J = 16,6 Hz, 0,7H), 4,88 (d, J = 16,6 Hz, 0,7H), 4,50 (d, J = 15,9 Hz, 0,3H), 4,39 (d, J = 15,9 Hz, 0,3H), 4,25 (dt, J = 12,8, 5,5 Hz, 0,3H), 4,04 - 3,95 (m, 0,3H), 3,54 (t, J = 5,7 Hz, 1,4H), 2,99 (t, J = 5,7 Hz, 0,7H), 2,92 - 2,73 (m, 1,3H).

Ví dụ 96: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 95. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O$, 406,1; m/z tìm được 407,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 - 8,83 (m, 1H), 8,64 - 8,57 (m, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,56 - 7,34 (m, 3H), 5,15 (d, J = 16,6 Hz, 0,6H), 4,89 (d, J = 16,6 Hz, 0,6H), 4,51 (d, J = 15,9 Hz, 0,4H), 4,40 (d, J = 15,9 Hz, 0,4H), 4,27 (dt, J = 13,0, 5,4 Hz, 0,4H), 4,01 - 3,91 (m, 0,4H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 1,2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 0,8H), 2,91 - 2,71 (m, 1,2H).

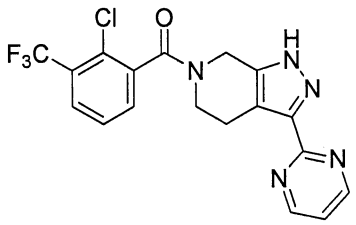
Ví dụ 97: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



Dung dịch chứa 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-iođo-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (Chất trung gian 57) (47 mg, 0,103 mmol) trong 1,4-đioxan (1 mL) được bổ sung 2-tributylstanylpyrazin (0,041 mL, 0,124 mmol), lithi clorua (4 mg, 0,103 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (119 mg, 0,103 mmol). Phản ứng được khuấy ở 110 °C qua đêm và thêm 3 giờ trong lò phản ứng vi sóng ở 170 °C. Phản ứng được pha loãng với nước và EtOAc và kali florua 50 % trên Celite© (1g) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 1 giờ, dung dịch được lọc và các pha trong phần lọc được tách riêng. Pha hữu cơ được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng HPLC (hệ thống điều chế Agilent, cột Waters XBridge, C18, 5 µm, 30x100 mm, MeOH 5-99 % /20 mM NH_4OH trên 18 phút ở mức 30 mL/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. (3 mg, 8 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_5O$, 407,1; m/z tìm được 408.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (br s, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 3H), 5,20 - 5,13 (m, 0,5H), 4,95 - 4,87 (m, 0,5H), 4,52 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H), 4,41 (d, J =

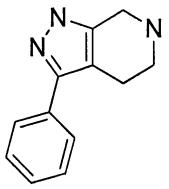
15,8 Hz, 0,5H), 4,34 - 4,27 (m, 0,5H), 4,10 - 3,97 (m, 0,5H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,16 - 3,12 (m, 1H), 2,98 (m, 1H).

Ví dụ 98: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 97, bằng cách thay thế đồng iođua cho lithi clorua. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_3N_5O$, 407,08; m/z tìm được 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,13 (br s, 1H), 8,76 (dd, J = 14,9, 4,9 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 11,3, 8,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 5,19 (d, J = 16,4 Hz, 0,5H), 4,90 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H), 4,51 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H), 4,41 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 4,32 - 4,22 (m, 0,5H), 4,01 - 3,94 (m, 0,5H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,32 - 3,09 (m, 1,5H), 3,04 - 2,92 (m, 0,5H).

Chất trung gian 58: 3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin



Bước A: tert-Butyl 3-oxo-2,3,4,5-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat. Dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-etyl 3-oxopiperiđin-1,4-đicarboxylat (5,0 g, 18,43 mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung hyđrazin monohyđrat (1,04 g, 20,27 mmol) qua xi lanh. Dung dịch thu được được nung nóng đến 80 °C và khuấy qua đêm. Chất kết tủa màu trắng được hình thành sau khi

khuấy qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và dung môi được lắng gạn từ hỗn hợp phản ứng, các chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,8 g, 86 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{11}H_{17}N_3O_3$, 239,2; m/z tìm được, 240,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 4,40 (s, 2H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 2,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Bước B: tert-Butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat.

tert-Butyl 3-oxo-2,3,4,5-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat (3,8 g, 15,88 mmol) được hòa tan trong 60 mL CH_2Cl_2 và điisopropyletylamin (6,0 mL, 34,93 mmol) và N-phenyltriflometansulfonat (6,3 g, 17,46 mmol) được bổ sung. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-30 %/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,38 g, 40 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{12}H_{16}F_3N_3O_5S$, 371,3; m/z tìm được, 372,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,56 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,59 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 10,8 Hz, 9H).

Bước C: tert-Butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat.

tert-Butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat (2,09 g, 5,63 mmol) được hòa tan trong THF (30 mL), và NaH (60 %) (292,64 mg, 7,32 mmol) được bổ sung. Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ. 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (1,32 mL, 7,32 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được làm nguội đến 0 °C và dập tắt với NH_4Cl. Khi dập tắt phản ứng, chất kết tủa màu trắng hình thành và được hoà tan lại bằng cách bổ sung nước Hỗn hợp phản ứng được tách chiết với EtOAc, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-20 %/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (590 mg, 21 %). Sản phẩm không có hoạt tính UV nhưng bị nhuộm trong $KMnO_4$. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{30}F_3N_3O_6SSi$, 501,6; m/z tìm được, 502,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,30 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,70 – 3,62 (m, 2H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 2,60 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H), 0,94 – 0,87 (m, 11H).

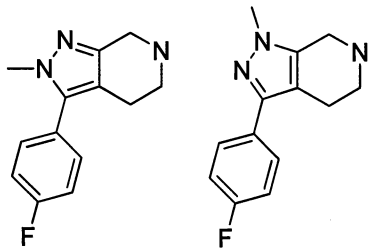
Bước D: tert-Butyl 3-phenyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat.

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat (440 mg, 0,88 mmol) trong 1, 4-đioxan (9 mL) được bổ sung axit phenylboronic (331 mg, 2,63 mmol), kali phosphat (559 mg, 2,63 mmol), 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen-điclopaladi (II) (32 mg, 0,05 mmol) và 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen (10 mg, 0,02 mmol). Phản ứng được khuấy ở 160 °C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua Celite© và rửa với etyl axetat. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Cặn được tinh chế qua phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-25 % /hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (298 mg, 79 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{35}N_3O_3Si$ 429,7; m/z tìm được, 430,2 $[M+H]^+$.

Bước E: 3-Phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.

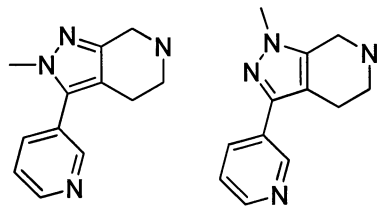
tert-Butyl 3-phenyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat (298 mg, 0,69 mmol) được hòa tan trong DCM (8 mL) với TFA (0,5 mL, 6,98 mmol) và được khuấy dưới áp suất N_2 ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ và cặn được phân bố giữa Na_2CO_3 2M và DCM, rồi tách chiết với DCM ba lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thu được được sử dụng nguyên trạng trong bước kế tiếp.

Chất trung gian 59: 3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin HCl và 3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin HCl.



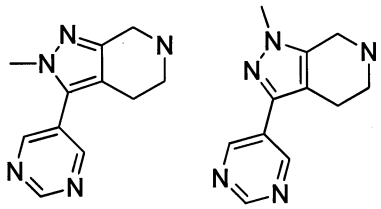
Hỗn hợp 1:1 chứa tert-butyl 2-metyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat và tert-butyl 3-metyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-carboxylat (1,0 g, 2,60 mmol) trong 1, 4-đioxan (9 mL) được bổ sung axit 4-flophenylboronic (1,09 g, 7,79 mmol), kali phosphat (1,65 g, 7,79 mmol), 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen-điclopaladi (II) (287 mg, 0,4 mmol) và 1,1'-bis(điphenylphosphin)feroxen (87 mg, 0,15 mmol). Phản ứng được khuấy ở 160 °C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua Celite© và rửa với etyl axetat. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Cặn được tinh chế qua phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-50 %/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp đồng phân vị trí (520 mg, 60 %). Sau đó sản phẩm được chuyển hóa muối HCl tương tự với HCl 4M trong đioxan. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{22}FN_3O_2$ 331,4; m/z tìm được, 332,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,50 (d, J = 9,9 Hz, 9H).

Chất trung gian 60: 2-Metyl-3-(pyriđin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin HCl và 1-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin HCl.



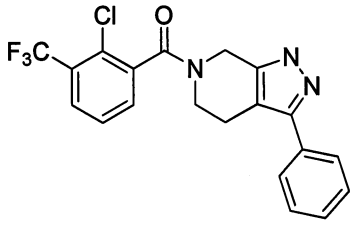
Điều chế theo cách tương tự như đã mô tả cho Chất trung gian 59, sử dụng axit pyriđin-3-boronic để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp đồng phân vị trí (417 mg, 98 %) sau khi tinh chế qua phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-30 %/hexan). Sau đó sản phẩm được chuyển hóa muối HCl tương tự với HCl 4M trong đioxan. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{22}N_4O_2$ 314,4; m/z tìm được, 315,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 3,85 – 3,80 (m, 3H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 1,52 – 1,48 (m, 9H).

Chất trung gian 61: 2-Metyl-3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin HCl và 1-metyl-3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin HCl.



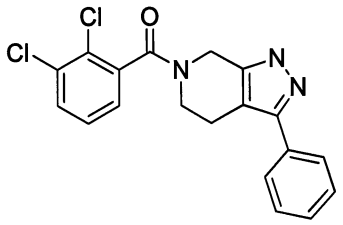
Điều chế theo cách tương tự như đã mô tả cho Chất trung gian 59, sử dụng axit pyrimiđin-5-boronic để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp đồng phân vị trí (407 mg, 99 %) sau khi tinh chế qua phép sắc ký trên silica gel (NH_3 0-30 % 2M /metanol trong DCM). Sau đó sản phẩm được chuyển hóa muối HCl tương tự với HCl 4M trong đioxan. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{21}N_5O_2$ 315,4; m/z tìm được, 316,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



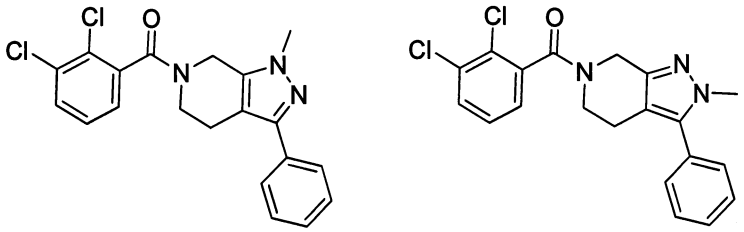
Dung dịch chứa Chất trung gian 58 (433 mg, 1,38 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (310,3 mg, 1,38 mmol), trietylamin (1,15 mL, 8,29 mmol) và BOP (611,03 mg, 1,38 mmol). Dung dịch được khuấy qua đêm. Sau khi pha loãng với nước, hỗn hợp được tách chiết với DCM ba lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC bazơ (axetonitril 0-99 %). (356 mg, 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_3N_3O$, 405,81; m/z tìm được, 406,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,76 (ddd, J = 12,1, 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,33 (m, 7H), 5,17 – 4,97 (m, 1H), 4,52 – 4,33 (m, 1H), 4,28 (dt, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 3,99 – 3,83 (m, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 2,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H).

Ví dụ 100: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



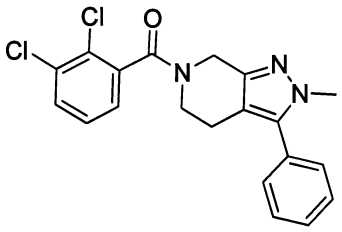
Điều chế theo cách tương tự như đã mô tả cho Ví dụ 99, sử dụng axit 2,3-điclobenzoic thay vì axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}Cl_2N_3O$, 372,26; m/z tìm được, 373,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,59 – 7,55 – 7,20 (m, 8H), 5,17 – 4,86 (m, 1H), 4,55 – 4,34 (m, 1H), 4,26 – 3,89 (m, 1H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,91 – 2,68 (m, 2H).

Ví dụ 101: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin - 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (1:1).



Dung dịch chứa 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (35 mg, 0,09 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung NaH (60 %) (5 mg, 0.1 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung iođometan (0,005 mL, 0,09 mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Sau giai đoạn chấm dứt phản ứng bằng nước, hỗn hợp thu được được tách chiết với etyl axetat. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô và cô thành cặn màu vàng, cặn này được tinh chế qua HPLC bazơ (axetonitril 0-99 % /nước (NH_4OH)) để tạo ra sản phẩm mong muốn 924 mg, 33 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O$, 386,28; m/z tìm được, 387,2 $[M+H]^+$.

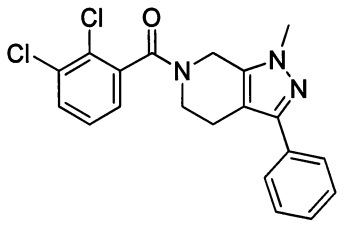
Ví dụ 102: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



Thu được sản phẩm mong muốn từ việc tách SFC trong Ví dụ 101. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O$, 386,28; m/z tìm được, 387,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 – 7,20 (m, 8H), 5,14 – 4,76 (m, 1H),

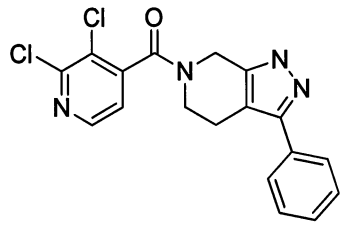
4,57 – 4,19 (m, 1H), 4,19 – 3,86 (m, 1H), 3,84 – 2,78 (m, 3H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 2,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,65 – 2,46 (m, 1H).

Ví dụ 103: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-metyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



Thu được sản phẩm mong muốn từ việc tách SFC trong Ví dụ 101. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O$, 386,28; m/z tìm được, 387,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 5,03 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 2,89 – 2,81 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H).

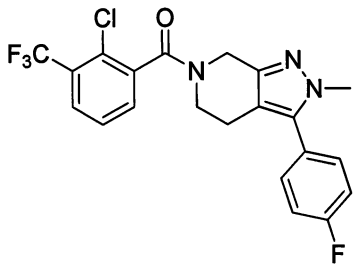
Ví dụ 104: 6-[(2,3-điclopyriđin-4-yl)cacbonyl]-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



Điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 99, sử dụng axit 2,3-điclopyriđin-4-carboxylic để có được sản phẩm mong muốn MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2N_4O$, 373,24; m/z tìm được, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, J = 18,2, 4,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,36 (m, 5H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 5,01 –

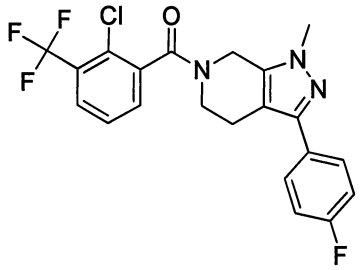
4,95 (m, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 4,23 – 3,90 (m, 1H), 3,57 – 3,39 (m, 1H), 2,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,91 – 2,72 (m, 1H).

Ví dụ 105: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



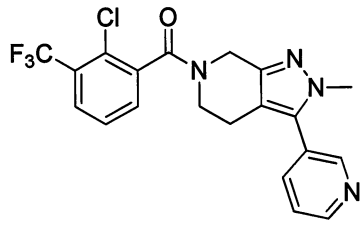
Dung dịch chứa Chất trung gian 59 (200 mg, 0,74 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (167 mg, 0,74 mmol), Trietylamin (0,62 mL, 4,48 mmol) và BOP (611,03 mg, 1,38 mmol). Dung dịch được khuấy qua đêm. Sau đó phản ứng trải qua giai đoạn kết thúc bằng nước và được tách chiết với DCM ba lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Hỗn hợp đồng phân vị trí thu được được tinh chế bằng HPLC bazơ (axetonitril 0-99 %), rồi bằng SFC để tạo ra sản phẩm mong muốn (31 mg, 9 %) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}ClF_4N_3O$, 437,83; m/z tìm được, 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 5,01 – 4,95 (m, 1H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 4,27 – 3,84 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,50 – 3,37 (m, 1H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,62 – 2,43 (m, 1H).

Ví dụ 106: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



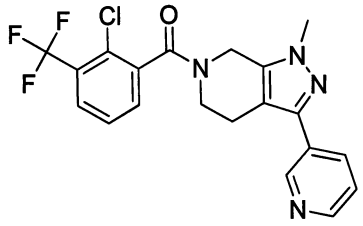
Thu được sản phẩm mong muốn (2,6 mg, 1 %) từ việc tách SFC trong Ví dụ 105. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}ClF_4N_3O$, 437,83; m/z tìm được, 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 5,06 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,95 – 2,67 (m, 2H).

Ví dụ 107: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



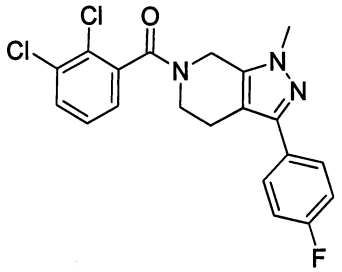
Điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 105 bằng chất trung gian 60. Hỗn hợp đồng phân vị trí thu được được tinh chế bằng HPLC bazơ (axetonitril 0-99 %), rồi bằng SFC để tạo ra sản phẩm mong muốn (60,4 mg, 24 %) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,82; m/z tìm được, 421,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 – 8,54 (m, 2H), 7,75 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,5, 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 5,02 – 4,96 (m, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), 4,26 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,80 (m, 3H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,66 – 2,46 (m, 1H).

Ví dụ 108: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



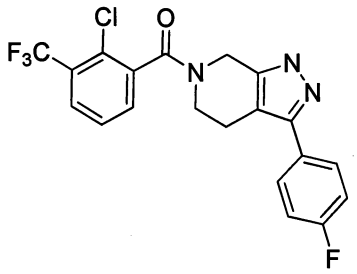
Thu được sản phẩm mong muốn (33.6 mg, 13 %) từ việc tách SFC trong Ví dụ 107. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,82; m/z tìm được, 421,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 – 8,87 (m, 1H), 8,55 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 5,09 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,53 – 3,48 (m, 2H), 3,03 – 2,67 (m, 2H).

Ví dụ 109: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđine.



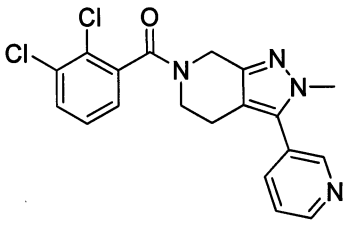
Điều chế theo cách tương tự như với Ví dụ 99, sử dụng axit 2,3-điclobenzoic thay vì axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic và Chất trung gian 59 thay vì Chất trung gian 58 để có được sản phẩm mong muốn. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{16}Cl_2FN_3O$, 404,27; m/z tìm được, 405,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 5,01 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,96 – 2,66 (m, 2H).

Ví dụ 110: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



Lọ chứa 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin (50 mg, 0,11 mmol) được bổ sung pyriđin clorua (270 mg, 2,30 mmol). Lọ được làm sạch bằng N_2 và nung nóng đến 170 °C trong 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Phản ứng được bổ sung EtOAc và NaOH 1M. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết xuất với EtOAc ba lần. Pha hữu cơ được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng HPLC (hệ thống điều chế Gilson, cột inertsil ODS-3, C18, 3 µm 30x100 mm ở 45 °C, građien MeCN 5-70 % /nước với TFA 0,05 % trong 7 phút, lưu lượng 80 mL/phút). Sản phẩm được tách riêng dưới dạng dầu màu cam (9 mg, 19 %) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{14}ClF_4N_3O$, 423,8; m/z tìm được, 424,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 – 7,69 (m, 1H), 7,58 – 7,38 (m, 4H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 1H), 4,30 – 3,87 (m, 1H), 3,60 – 3,40 (m, 1H), 2,94 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,65 (m, 1H).

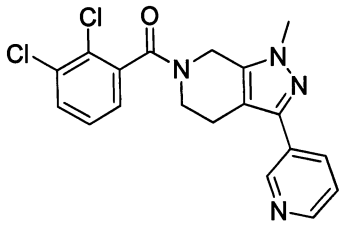
Ví dụ 111: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđine.



Điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 107, sử dụng axit 2,3-điclobenzoic để có được sản phẩm mong muốn (52,6 mg 22 %) MS (ESI): khối lượng được tính

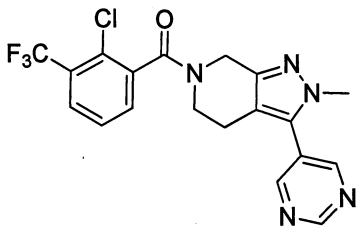
cho $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O$, 387,27; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (ddd, J = 11,6, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 11,8, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (ddt, J = 9,6, 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 12,8, 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,14 – 4,82 (m, 1H), 4,58 – 4,20 (m, 1H), 4,17 – 3,90 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 3H), 3,52 – 3,39 (m, 1H), 2,73 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,66 – 2,46 (m, 1H).

Ví dụ 112: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-2-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđine.



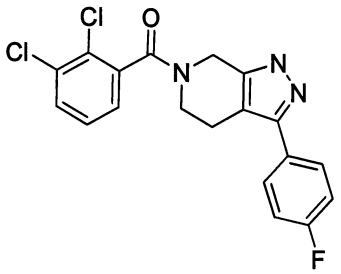
Điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 107, sử dụng axit 2,3-điclobenzoic để có được sản phẩm mong muốn (31,2 mg 13 %) từ việc tách SFC: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O$, 387,27; m/z tìm được, 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 5,05 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55 – 3,49 (m, 3H), 2,99 – 2,70 (m, 2H).

Ví dụ 113: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyrimiđin-5-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



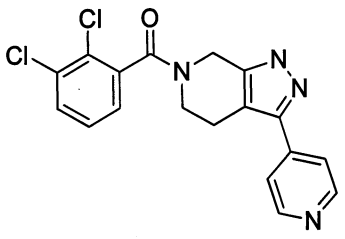
Bước A: 6-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-2-metyl-3-pyrimiđin-5-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin. Điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 105 bằng chất trung gian 61. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC bazơ (axetonitril 0-99 %), rồi bằng SFC để có được sản phẩm mong muốn. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$, 421,81; m/z tìm được, 422,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 114: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.



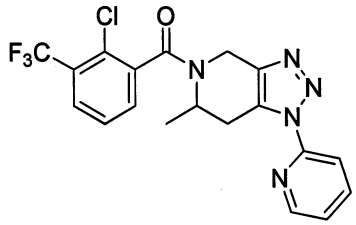
Điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 110, sử dụng 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-(4-flophenyl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin để tạo ra sản phẩm mong muốn (22,1 mg 10 %) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}Cl_2FN_3O$, 390,25; m/z tìm được, 391,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 – 7,42 (m, 3H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 5,15 – 4,77 (m, 1H), 4,58 – 4,33 (m 1H), 4,27 – 3,88 (m, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 1H), 2,92 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,64 (m, 1H).

Ví dụ 115: 6-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-3-pyriđin-4-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin.

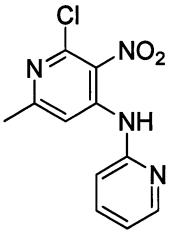


Điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 110, sử dụng 66-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-metyl-3-pyriđin-3-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin để tạo ra sản phẩm mong muốn (52,6 mg 22 %) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2N_4O$, 373,24; m/z tìm được, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, J = 21,7, 5,3 Hz, 2H), 7,59 – 7,45 (m, 2H), 7,35 – 7,19 (m, 3H), 5,18 - 4,80 (m, 1H), 4,62 – 4,27 (m 1H), 4,23 – 3,96 (m, 1H), 3,60 – 3,49 (m, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 1H), 2,95 – 2,75 (m, 1H).

Ví dụ 116: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



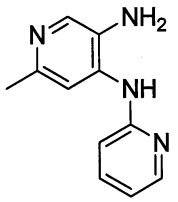
Chất trung gian 62: N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin



Bước A: N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pyridin-2-amin. Dung dịch chứa 2-aminopyriđin (361 mg, 3,72 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung natri hyđrua 60 % (164 mg, 4,09 mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, 2,4-điclo-6-metyl-3-nitropyriđin (864 mg, 4,09 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy thêm 3,5 giờ ở nhiệt độ phòng, Dung dịch NH_4Cl bão hòa (30 mL) được bổ sung. Pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được tách chiết với CH_2Cl_2 hai lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-30 %/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (366 mg, 37 %). Khối lượng MS (ESI) được tính

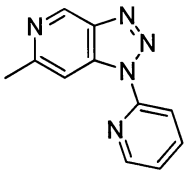
cho $C_{11}H_9ClN_4O_2$, 264,04; m/z tìm được, 265,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (br s, 1H), 8,39 (ddd, J = 5,0, 1,9, 0,7, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,9, 1H), 7,07 (ddd, J = 7,4, 5,0, 0,9, 1H), 6,93 (dt, J = 8,2, 0,8, 1H), 2,53 (s, 3H).

Chất trung gian 62b: 6-Metyl-N^4-(pyriđin-2-yl)pyriđin-3,4-diamin.



Bước B: 6-Metyl-N^4-(pyriđin-2-yl)pyriđin-3,4-diamin. Dung dịch chứa N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin (860 mg, 3,25 mmol) trong metanol (30 mL) được bổ sung bột kẽm (2,12 g, 32,49 mmol) và axit axetic (0,93 mL, 16,25 mmol). Phản ứng được nung nóng đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 2 giờ, sau đó bổ sung HCl 4M trong đioxan (4,0 mL, 16,0 mmol). Sau khi khuấy ở hồi lưu qua đêm, kẽm được lọc đi và phần lọc được cô. Cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (100 mL) và IPA (10 mL) và Na_2CO_3 (ch.n) 5 % được bổ sung cho đến khi thu được độ pH 11. Pha hữu cơ được tách riêng. NaCl rắn được bổ sung vào pha nước đến khi bão hòa, sau đó được tách chiết với IPA 20 % /CH_2Cl_2 ba lần. Các Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô thành dầu (550 mg, 85 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{11}H_{12}N_4$, 200,11; m/z tìm được, 201,1 $[M+H]^+$.

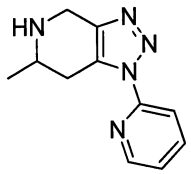
Chất trung gian 63: 6-Metyl-1-(pyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Bước C: 6-Metyl-1-(pyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Dung dịch chứa 6-metyl-N^4-(pyriđin-2-yl)pyriđin-3,4-điamin (550 mg, 2,7 mmol) trong THF

(30 mL) được bổ sung axit axetic (0,17 mL, 6,49 mmol) và tert-butyl nitrit (0,54 mL, 4,12 mmol). Sau đó phản ứng được nung nóng đến nhiệt đ hồi lưu và khuấy qua đêm. Phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (0-10 % [NH_3 2M trong MeOH]/CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng gôm màu vàng (408 mg, 70 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{11}H_9N_5$, 211,09; m/z tìm được, 212,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,44 (d, J = 0,9, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 - 8,23 m, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Chất trung gian 64: 6-Metyl-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

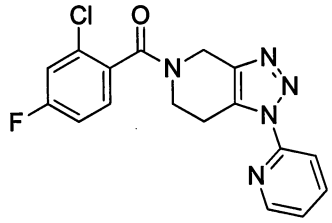


Bước D: 6-Metyl-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Dung dịch chứa 6-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (530 mg, 1,932 mmol) trong axit axetic (100 mL) được cho đi qua ống Rh/C bằng thiết bị hyđro hóa HCube® ở 9 MPa (90 bar), 90 °C và 1 mL/phút. Axit axetic được cô và cặn được bổ sung NaOH 1N đến khi thu được độ pH 12. Pha nước được chiết xuất với IPA 20 % /CH_2Cl_2 ba lần. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô thành chất rắn màu xám nhạt (243 mg, 58 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{11}H_{13}N_5$, 215,12; m/z tìm được, 216,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8,57 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 2H), 7,47 (ddd, J = 7,2, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,35 – 3,40 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Bước E: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin

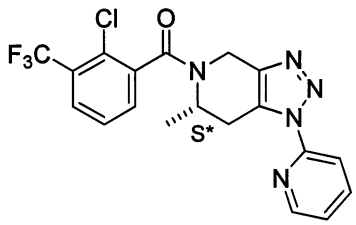
Bước E được tiến hành từ 6-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin bằng những điều kiện mô tả trong Ví dụ 65. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$, 421,09; m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 117: (2-clo-4-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



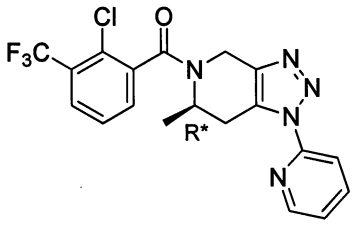
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61, bằng cách thay thế Chất trung gian 20 cho 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 2-clo-4-flobenzoic cho axit 2,3-điclobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}ClFN_5O$, 357.1; m/z tìm được, 358,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 118: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-(S*)-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



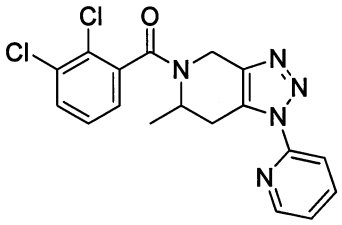
Hợp chất trong Ví dụ 118 và Ví dụ 119 được điều chế bằng cách tách các đồng phân đối ảnh của hợp chất trong Ví dụ 116 bằng một (cột Chiralcel OD-H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$, 421,09; m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 119: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-(R*)-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



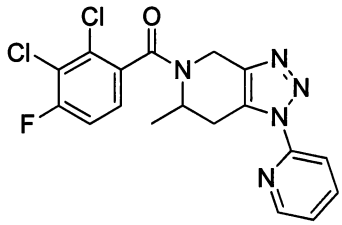
Hợp chất trong Ví dụ 118 và Ví dụ 119 được điều chế bằng cách tách các đồng phân đối ảnh của hợp chất trong Ví dụ 117 bằng một (cột Chiralcel OD-H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$, 421,09; m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 120: 5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



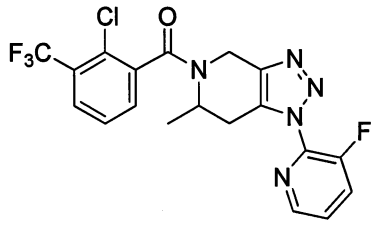
Hợp chất trong Ví dụ 120 được điều chế từ 6-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 2,3 điclobenzoic bằng những điều kiện mô tả trong Ví dụ 65. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}Cl_2N_5O$, 387,07; m/z tìm được, 388,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 121: 5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-6-metyl-1-pyriđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



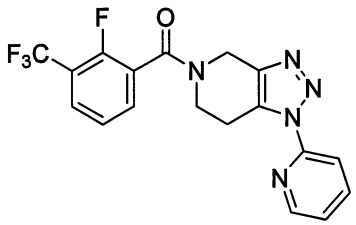
Hợp chất trong Ví dụ 121 được điều chế từ 6-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 2,3-điclo-4-flobenzoic bằng những điều kiện mô tả trong Ví dụ 65. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,06; m/z tìm được, 406,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 122: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



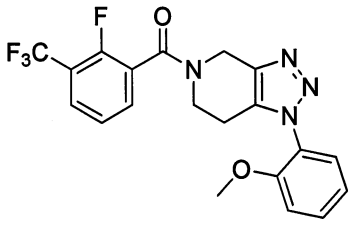
Hợp chất trong Ví dụ 122 được điều chế qua quy trình đã mô tả cho Ví dụ 116, bắt đầu từ 2-amino-3-flopyriđin thay vì 2-aminopyriđin (trong bước A). Các bước sau đó được tiến hành tương tự như đã mô tả trong các bước B-D. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,08; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 123: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



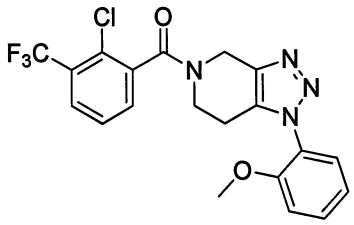
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61, bằng cách thay thế Chất trung gian 20 cho 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 2-flo-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_4N_5O$, 391,1; m/z tìm được, 392,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 124: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-metoxyphenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61 bằng cách thay thế axit 2-flo-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic. Nguyên liệu khởi đầu được thu thập theo quy trình dùng để tạo ra Chất trung gian 20, trong đó ở Bước 1, Chất trung gian 17 o-anisiđin thay thế cho 2-aminopyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}F_4N_4O_2$, 420,1; m/z tìm được, 421,2 $[M+H]^+$.

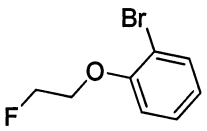
Ví dụ 125: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-metoxyphenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61. Nguyên liệu khởi đầu được thu thập theo quy trình dùng để tạo ra Chất trung gian 20, trong đó ở Bước 1, Chất trung gian 17 o-anisiđin thay thế cho 2-aminopyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O_2$, 436.1; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$.

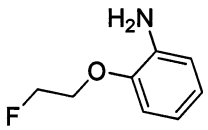
Ví dụ 126: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-(2-floetoxy)phenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1: 1-bromo-2-(2-floetoxy)benzen.



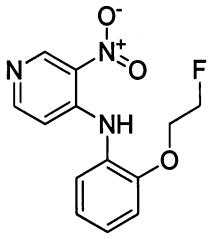
Dung dịch chứa 2-bromophenol (1,0 g, 5,8 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung NaH (60 %) (462 mg, 11,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, sau đó được bổ sung 1-bromo-2-floetan (1,5 g, 11,6 mmol) và bức xạ trong lò phản ứng vi sóng ở 130 °C trong 40 phút. Hỗn hợp thô được dập tắt với H_2O và pha nước được tách chiết với EtOAc. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (DCM 0-20 % trong Heptan) để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng dầu không màu (800 mg, 63 %).

Bước 2: 2-(2-floetoxy)anilin



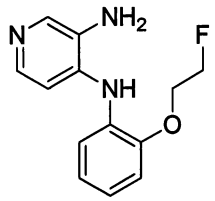
Dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 126, Bước 1 (800 mg, 3,65 mmol) trong toluen đã khử oxy (15 mL) được bổ sung NaOtBu (498 mg, 5,2 mmol), BINAP (364 mg, 0,58 mmol) $Pd_2(dba)_3$ (217 mg, 0,24 mmol) và benzophenon imin (0,8 mL, 4,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được nung nóng ở 120 °C trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp thô được rửa với DCM và lớp chứa nước được tạo tính bazơ với $NaHCO_3$ bão hòa. Pha chứa nước được tách chiết với DCM và các chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (MeOH 0-5 % trong DCM) để tạo ra hợp chất tiêu đề (566 mg, 90 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho C8H10FNO, 155,1; m/z tìm được, 156,1 $[M+H]^+$.

Bước 3: N-(2-(2-floetoxy)phenyl)-3-nitropyriđin-4-amin



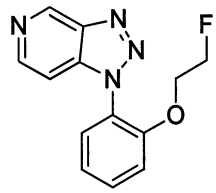
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 17, Bước 1, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 126, Bước 2 cho 2-aminopyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{13}H_{12}FN_3O_3$, 277,1; m/z tìm được, 278,2 $[M+H]^+$.

Bước 4: N^4-(2-(2-floetoxy)phenyl)pyriđin-3,4-điamin



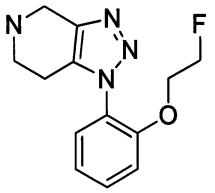
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 18, Bước 2, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 126, Bước 3 cho N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{13}H_{14}FN_3O$, 247,1; m/z tìm được, 248,1 $[M+H]^+$.

Bước 5: 1-(2-(2-floetoxy)phenyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



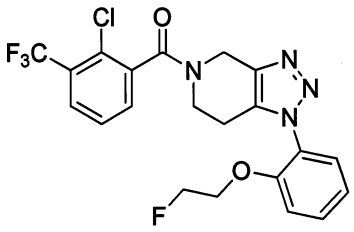
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 19, Bước 3, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 126, Bước 4 cho N-4-Pyriđin-2-ylpyriđin-3,4-điamin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{13}H_{11}FN_4O$, 258,1; m/z tìm được, 259,2 $[M+H]^+$.

Bước 6: 1-(2-(2-floetoxy)phenyl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



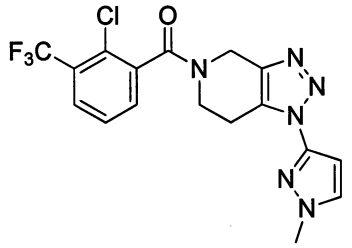
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 20, Bước 4, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 126, Bước 5 cho 1-Pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{13}H_{15}FN_4O$, 262,1; m/z tìm được, 263,2 $[M+H]^+$.

Bước 7: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(2-metoxyphenyl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

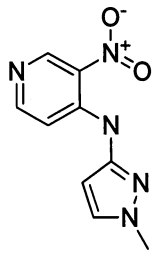


Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 126, Bước 6 cho 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O_2$, 468.1; m/z tìm được, 469,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 127: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

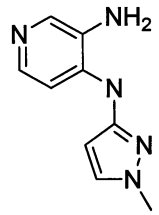


Bước 1: N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropyriđin-4-amin.



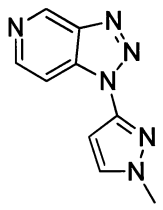
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 17, Bước 1, bằng cách thay thế 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin cho 2-aminopyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_9H_9N_5O_2$, 219,1; m/z tìm được, 220,2 $[M+H]^+$.

Bước 2: N^4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyriđin-3,4-điamin



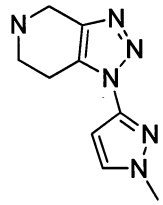
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 18, Bước 2, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 127, Bước 1 cho N-(3-Nitropyriđin-4-yl)pyriđin-2-amin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_9H_{11}N_5$, 189,1; m/z tìm được, 190,2 $[M+H]^+$.

Bước 3: 1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



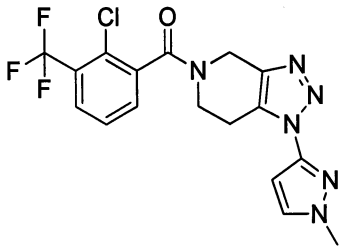
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 19, Bước 3, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 127, Bước 2 cho N-4-Pyriđin-2-ylpyriđin-3,4-điamin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_9H_8N_6$, 200,1; m/z tìm được, 201,2 $[M+H]^+$.

Bước 4: 1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 20, Bước 4, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 127, Bước 3 cho 1-Pyriđin-2-yl-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_9H_{12}N_6$, 204.1.1; m/z tìm được, 205,2 $[M+H]^+$.

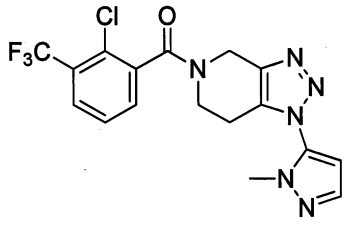
Bước 5: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 126, Bước 4 cho 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-

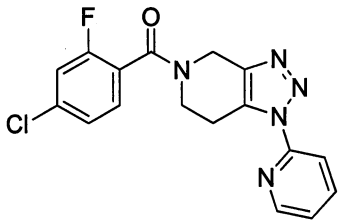
[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,1; m/z tìm được, 411,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 128: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



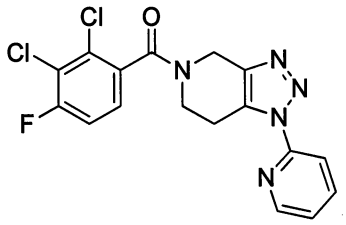
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 127, bằng cách thay thế 1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamin cho 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin trong Ví dụ 127, Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,1; m/z tìm được, 411,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 129: (4-clo-2-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



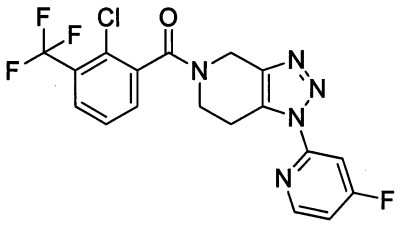
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61, bằng cách thay thế Chất trung gian 20 cho 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 4-clo-2-flobenzoic cho axit 2,3-điclobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}ClFN_5O$, 357,1; m/z tìm được, 358,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 130: (2,3-điclo-4-flophenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



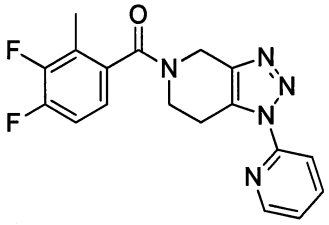
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61, bằng cách thay thế Chất trung gian 20 cho 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 2,3-điclo-4-flobenzoic cho axit 2,3-điclobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}Cl_2FN_5O$, 391,0; m/z tìm được, 392,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 131: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



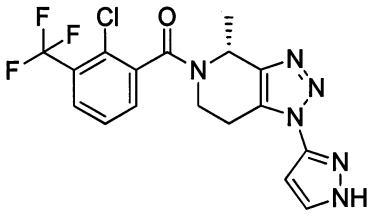
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 127, bằng cách thay thế 4-flopyriđin-2-amin cho 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin trong Ví dụ 127, Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{12}ClF_4N_5O$, 425,1; m/z tìm được, 426,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 132: (3,4-điflo-2-metylphenyl)(1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo-[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



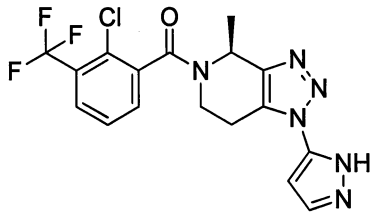
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 61, bằng cách thay thế Chất trung gian 20 cho 1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 3,4-điflo-2-metylbenzoic cho axit 2,3-điclobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}F_2N_5O$, 355,1; m/z tìm được, 356,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 133: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất trong Ví dụ 85 được tinh chế bằng Chiral SFC trên (Chiralpak AD-H 5 µm 250x20 mm), sử dụng pha động 70 % CO_2 và 30 % EtOH để thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất, cấu hình tuyệt đối không xác định. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,09; m/z tìm được, 411,1 $[M+H]^+$.

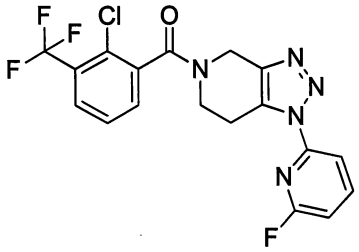
Ví dụ 134: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất trong Ví dụ 85 được tinh chế bằng Chiral SFC trên (Chiralpak AD-H 5 µm 250x20 mm), sử dụng pha động 70 % CO_2 và 30 % EtOH để thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất, cấu hình tuyệt đối không xác định. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách

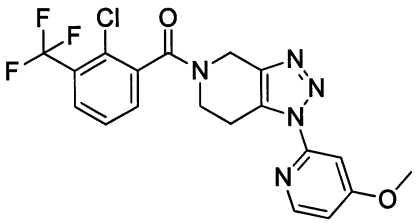
sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 1,99 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,09; m/z tìm được, 411,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 127, bằng cách thay thế 6-flopyriđin-2-amin cho 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin trong Ví dụ 127, Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{12}ClF_4N_5O$, 425,1; m/z tìm được, 426,1 $[M+H]^+$.

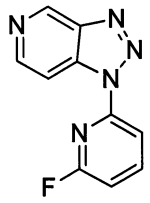
Ví dụ 136: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 127, bằng cách thay thế 2-amino-4-metoxypyriđin cho 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin trong Ví dụ 127, Bước 1.

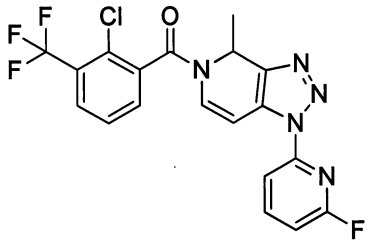
Ví dụ 137: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1: 1-(6-flopyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



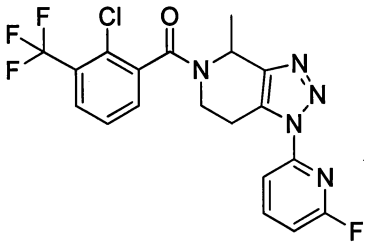
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 19 (Chất trung gian 17, Bước 1-Chất trung gian 19, Bước 3), bằng cách thay thế 6-flopyriđin-2-amin for 2-aminopyriđin trong sự tổng hợp Chất trung gian 17. Sản phẩm được sử dụng thô trong Bước 2 bên dưới.

Bước 2: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



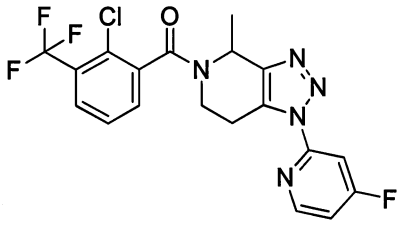
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 126, Bước 5 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{12}ClF_4N_5O$, 437,1; m/z tìm được, 438,0 $[M+H]^+$.

Bước 3: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, Bước A, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 137 Bước 2, Bước 6 cho Chất trung gian 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$.

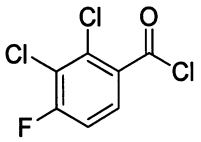
Ví dụ 138: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 137, bằng cách thay thế 4-flopyriđin-2-amin cho 6-flopyriđin-2-amin trong Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$.

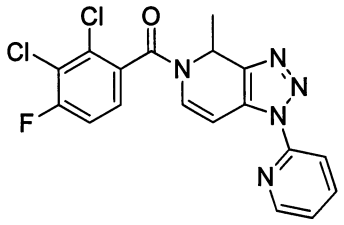
Ví dụ 139: (2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1: 2,3-điclo-4-flobenzoyl clorua.



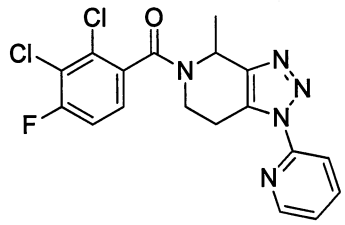
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 12, bằng cách thay thế axit 2,3-điclo-4-flobenzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic.

Bước 2: (2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 139, Bước 1 cho 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua và Chất trung gian 19 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{12}Cl_2FN_5O$, 403,0; m/z tìm được, 403,9 $[M+H]^+$.

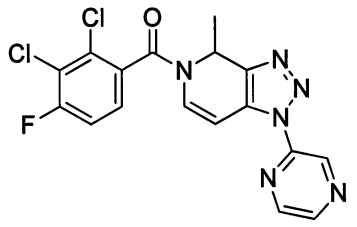
Bước 3: (2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, Bước A, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 139 Bước 2, Bước 6 cho Chất trung gian 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$ 405,1; m/z tìm được, 406,0 $[M+H]^+$.

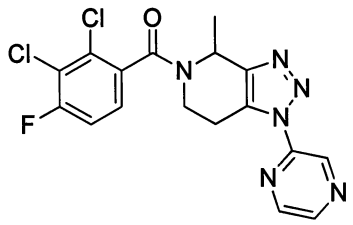
Ví dụ 140: (2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1: (2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



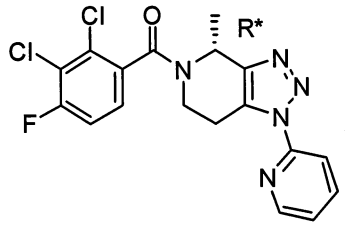
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 139, Bước 1 cho 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{11}Cl_2FN_6O$, 404,0; m/z tìm được, 405,0 $[M+H]^+$.

Bước 2: (2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



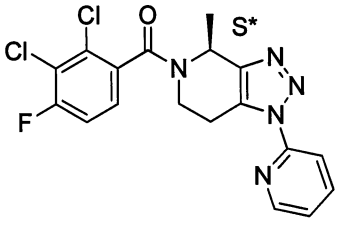
Dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 140, Bước 1 (350 mg, 0,864 mmol) trong TFA (2 mL) được bổ sung trietylsilan (0,35 mL, 2,16 mmol). Phản ứng được đóng kín và nung nóng ở 80 °C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng với CH_2Cl_2 và phần hữu cơ được rửa với $NaHCO_3$. Sau đó phần hữu cơ được rửa trên Na_2SO_4, cô và tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel tách rửa với heptan/EtOAc để tạo ra hợp chất tiêu đề (140 mg, 40 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}Cl_2FN_6O$ 406,1; m/z tìm được, 407,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 141: (R*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 139 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,13 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,1; m/z tìm được, 405,8 $[M+H]^+$.

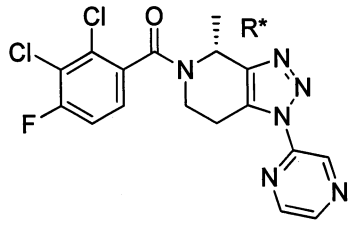
Ví dụ 142: (S*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 139 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút.

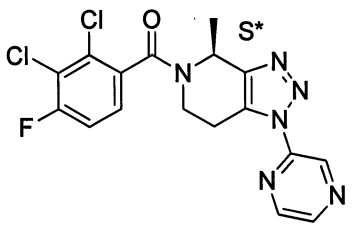
(100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,18 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,1; m/z tìm được, 405,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 143: (R*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 140 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,21 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}Cl_2FN_6O$, 406,1; m/z tìm được, 406,8 $[M+H]^+$.

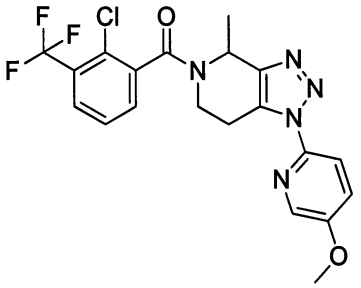
Ví dụ 144: (S*)-(2,3-điclo-4-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 140 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha

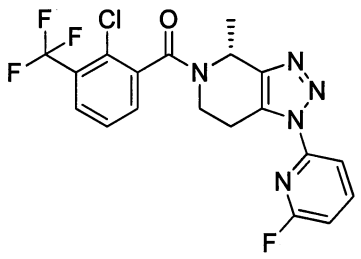
động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,53 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}Cl_2FN_6O$, 406,1; m/z tìm được, 406,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-metoxypyridin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



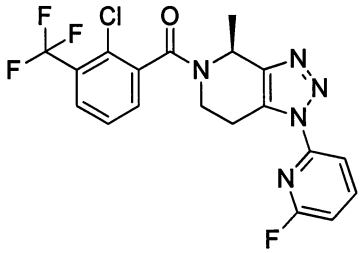
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 140. Nguyên liệu khởi đầu được điều chế theo quy trình đã mô tả để tổng hợp Chất trung gian 19, bằng cách thay thế 5-metoxy-pyriđin-2-ylamin cho 2-aminopyriđin trong Bước 1, Chất trung gian 17. MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2$, 451,1; m/z tìm được, 452,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 146: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



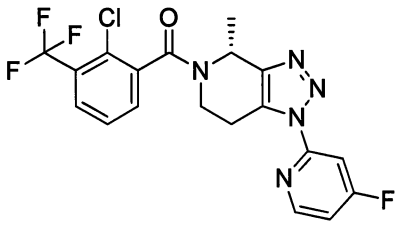
Hợp chất trong Ví dụ 137 được tinh chế bằng Chiral SFC trên (Chiralpak AD-H 5 µm 250x20 mm) bằng một pha động 80 % CO_2 và 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % để thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất, cấu hình tuyệt đối không xác định. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,42 phút). [α] = +21,2 ° (c 0,52 w/v %, DMF,). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 439,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 147: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(6-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



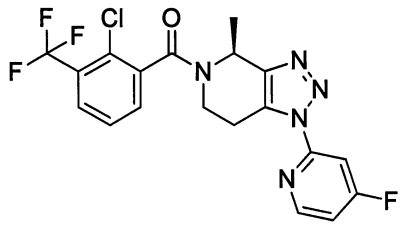
Hợp chất trong Ví dụ 137 được tinh chế bằng Chiral SFC trên (Chiralpak AD-H 5 µm 250x20 mm) bằng một pha động 80 % CO_2 và 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % để thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất, cấu hình tuyệt đối không xác định. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,06 phút). [α] = -22,4 (0,58 w/v%, DMF). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 439,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 148: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất trong Ví dụ 138 được tinh chế bằng Chiral SFC trên (Chiralcel OD-H 5 µm 250x20 mm) bằng một pha động 80 % CO_2 và 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % để thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất, cấu hình tuyệt đối không xác định. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,43 phút). [α] = -23,2 (0,56 w/v%, DMF). . MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 439,9 $[M+H]^+$.

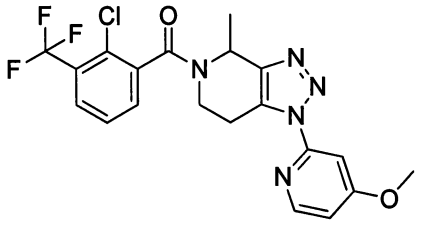
Ví dụ 149: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất trong Ví dụ 138 được tinh chế bằng Chiral SFC trên (Chiralcel OD-H 5 µm 250x20 mm) bằng một pha động 80 % CO_2 và 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % để thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất, cấu hình tuyệt đối không xác định. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,48 phút). [α] =

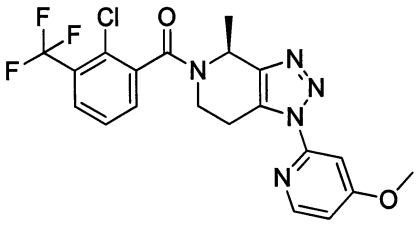
+23,1 (0,53 % trọng lượng/thể tích, DMF). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 439,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 150: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyridin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 137, bằng cách thay thế 2-amino-4-metoxypyriđin cho 2-aminopyriđin trong khi tổng hợp Chất trung gian 17. MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2$, 451,1; m/z tìm được, 452,0 $[M+H]^+$.

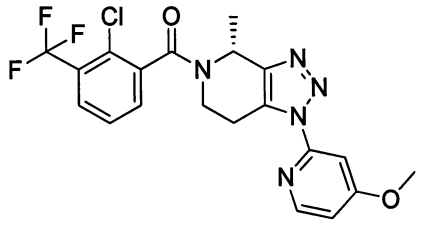
Ví dụ 151: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC của hợp chất Ví dụ 150, thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 85 % CO_2, 15 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối

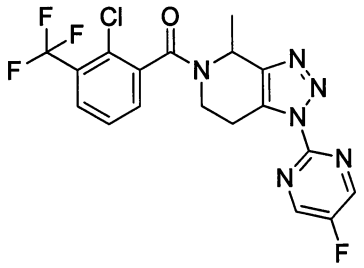
ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,40 phút). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2$, 451,1; m/z tìm được, 451,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 152: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-metoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC của hợp chất Ví dụ 150, thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 85 % CO_2, 15 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 5,46 phút). [α] = +31,6 (0,51 w/v%, DMF). MS (ESI): Khối lượng được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2$, 451,1; m/z tìm được, 451,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 153: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Bước A: 5-flo-N-(2-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pyrimiđin-2-amin. Dung dịch chứa $Pd(OAc)_2$ (0,15 g, 0,68 mmol) và BINAP (0,42 g, 0,68 mmol) được khuấy trong toluen (2 ml) ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được bổ sung vào một lọ vi sóng chứa 4-clo-2-metyl-3-nitropyriđin (3,00 g, 16,8 mmol), 2-amino-4-flopyrimiđin (2,20 g, 18,5 mmol), và K_2CO_3 (2,6 g, 18,6 mmol) trong toluen (10 ml). Phản ứng được bức xạ trong thiết bị vi sóng ở 110 °C trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với DCM, lọc qua Celite©, rửa, và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; EtOAc:Hex) tạo ra hợp chất mong muốn (1,60 g, 38 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8ClFN_5O_2$, 249,07; m/z tìm được, 250,0 $[M+H]^+$.

Bước B: N-(5-flopyrimiđin-2-yl)-2-metylpyriđin-3,4-điamin. Dung dịch chứa 5-flo-N-(2-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pyrimiđin-2-amin (4,0 g, 16,0 mmol) trong EtOH (100 mL) đã loại khí và AcOH (2 mL) được bổ sung Pd/C 10 % (1,70 g, 1,61 mmol) trong EtOH (10 mL). Phản ứng được đặt dưới một bóng khí hyđro ở áp suất khí quyển và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite© và rửa với DCM. Dung môi hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất tiêu đề (3,10 g, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}ClFN_5$, 219,09; m/z tìm được, 220,1 $[M+H]^+$.

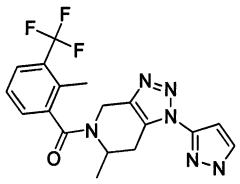
Bước C: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Dung dịch chứa N-(5-flopyrimiđin-2-yl)-2-metylpyriđin-3,4-điamin (0,50 g, 2,28 mmol) trong THF (15 mL) và HOAc (0,14 mL, 2,51 mmol) được xử lý với t-butyl nitrit (0,45 mL, 3,42 mmol) và nung nóng đến 100 °C trong 90 phút. Phản ứng được cô, pha loãng với $NaHCO_3$ 1N, và tách chiết với DCM (50 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; EtOAc:Hex) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,40 g, 77 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7FN_6$, 230,07; m/z tìm được, 231,1 [M+H]+.

Bước D: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Dung dịch chứa 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (0,90 g, 3,91 mmol) trong AcOH (50 mL) được cho đi qua một ống xúc tác Pt/C 10 % trên thiết bị hyđro hóa H-Cube© ở áp suất 6 MPa (60 bar), nhiệt độ 60 °C, và lưu lượng 1 mL/phút. Phản ứng được cô, pha loãng với NaOH 1N, và tách chiết với DCM (100 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH

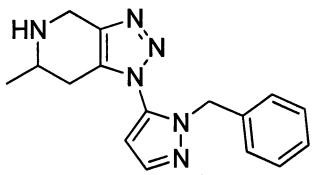
(NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,47 g, 51 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}FN_6$, 234,10; m/z tìm được, 235,0 [M+H]+.

Bước E: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon. Dung dịch chứa 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (0,30 g, 1,28 mmol), axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic (0,34 g, 1,54 mmol), HATU (0,38 g, 1,28 mmol), và Et_3N (0,18 mL, 1,28 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được pha loãng với EtOAc (30 mL) và rửa với H_2O (3 x 20 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Thực hiện sắc ký đối với cặn thu được (SiO_2; MeOH (NH_3):DCM) tạo ra hợp chất tiêu đề (0,51 g, 90 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 – 8,43 (m, 2H), 7,82 – 7,44 (m, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 6,66 – 6,60 (m, 1H), 5,95 – 4,92 (m, 1H), 3,77 – 2,54 (m, 3H), 1,74 – 1,53 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_6O$, 440,08; m/z tìm được, 441,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 154 (6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



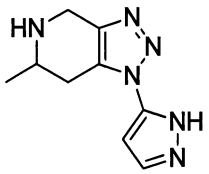
Chất trung gian A. 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Chất trung gian A được điều chế bằng quy trình mô tả trong Ví dụ 209 bắt đầu từ 1-benzyl-1H-pyrazol-5-amin thay vì 2-aminopyrazin trong bước A. Các

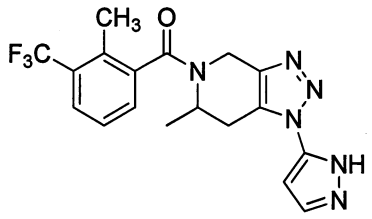
bước tiếp theo được tiến hành tương tự như đã mô tả trong các bước B-D. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{18}N_6$, 294,2 m/z tìm được, 295,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 – 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,00 – 6,94 (m, 2H), 6,37 – 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,38 – 5,26 (m, 2H), 4,16 – 3,90 (m, 2H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,83 – 1,68 (m, 1H), 1,40 – 1,04 (m, 3H).

Chất trung gian B. 6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (muối hyđroclorua)



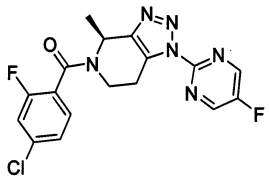
Dung dịch chứa 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin trong metanol (800 mg, 2,72 mmol) được bổ sung paladi(II)clorua (241 mg, 1,34 mmol) và HCl 10 % (1 mL). Bình được rút ra và sau đó đặt dưới áp suất 1 atm H_2. Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, bổ sung thêm paladi(II)clorua (250 mg). Phản ứng được khuấy trong 72 giờ, các chất rắn được lọc đi và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra chất trung gian tiêu đề dưới dạng chất rắn. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_9H_{12}N_6$, 204,1 m/z tìm được, 205,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,56 – 13,26 (br s, 1H), 9,98 – 9,64 (m, 1H), 8,03 – 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,51 – 4,30 (m, 2H), 3,75 – 3,61 (m, 1H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 1,51 – 1,42 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 154 (6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



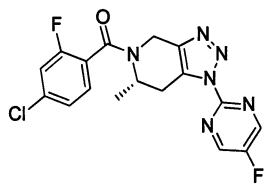
Hợp chất trong Ví dụ 154 được điều chế từ Chất trung gian B, sử dụng các điều kiện mô tả trong Ví dụ 65. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{17}F_3N_6O$, 390,1 m/z tìm được, 391,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,36 – 11,01 (s, 0,6H), 10,55 – 10,26 (s, 0,4H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,46 – 7,24 (m, 2H), 6,87 – 6,80 (m, 1H), 5,93 – 5,69 (m, 1H), 4,61 – 4,26 (m, 1.7H), 4,19 – 4,07 (m, 0,3H), 3,58 – 2,91 (m, 2H), 2,57 – 2,18 (m, 3H), 1,45 – 1,15 (m, 3H).

Ví dụ 155 (S*)-(4-clo-2-flophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



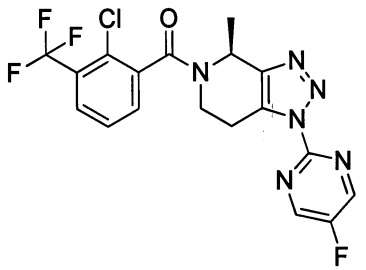
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}ClF_2N_6O$, 390,1 m/z tìm được, 391,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 156 (S)-(4-clo-2-flophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



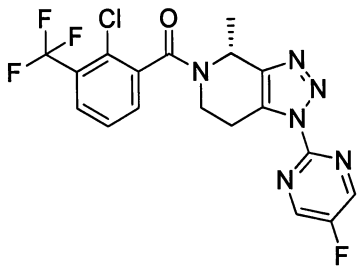
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}ClF_2N_6O$, 390,1 m/z tìm được, 391,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 157: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



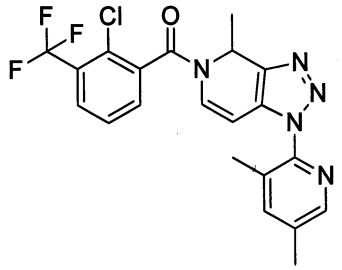
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 153 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,07 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_6O$, 440,08; m/z tìm được, 441,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 158: (R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (Cách tổng hợp khác của hợp chất này được mô tả trong Ví dụ 344.)



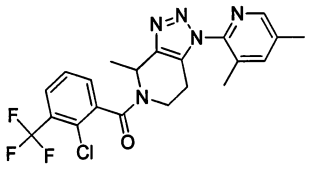
Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC Ví dụ 153 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,77 phút). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_6O$, 440,08; m/z tìm được, 441,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian C: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



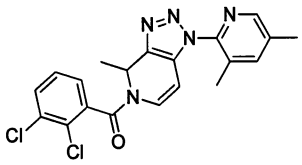
Bước B: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon. Dưới áp suất 1 atm nitơ, 3.0 M MeMgBr trong THF (0,89 mL, 2,66 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (300 mg, 1,33 mmol) trong THF (33 mL) ở -78 °C. Sau 5 phút, hỗn hợp của Chất trung gian 12 trong THF (3 mL) được chầm chậm bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được từ từ làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt với NH_4Cl(ch.n) bão hòa (20 mL). Nước (15 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các Pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, được lọc và cô dưới chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất tiêu đề. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O$, 447,11; m/z tìm được 448,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 159: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



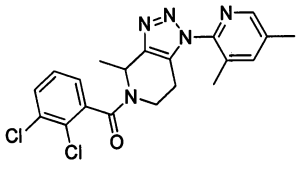
Hỗn hợp chứa Chất trung gian C và oxit platin(IV) trong THF được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất 1 atm hyđro (1 atm, bóng khí). Sau 16 giờ, quan sát thấy 60 % chuyển hóa và hỗn hợp phản ứng được lọc qua một bộ lọc xi lanh Acrodisc. Bộ lọc được rửa với DMSO. Phần lọc được cô, hòa tan tối thiểu trong hỗn hợp MeOH:DMSO (1:1) và tinh chế bằng phép sắc ký trên hệ thống sơ chế Agilent với một cột XBridge C18 OBD 50x100 mm tách rửa với 5 đến 99 % (NH_4OH 0,05 % trong H_2O)/ACN trong 17 phút để tạo ra hợp chất tiêu đề. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O$, 449,12; m/z tìm được 450,20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 – 8,06 (m, 1H), 7,75 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,31 (m, 3H), 6,05 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 0,6H), 5,06 (tt, J = 9,9, 5,4 Hz, 0,4H), 4,92 – 4,72 (m, 0,4H), 3,61 – 2,70 (m, 3,6H), 2,46 – 2,26 (m, 6H), 1,84 – 1,44 (m, 3H).

Chất trung gian D (2,3-điclophenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



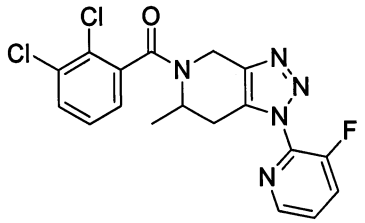
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế Chất trung gian 14 cho Chất trung gian 12. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O$, 413,08 m/z tìm được, 414,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 160: (2,3-điclophenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



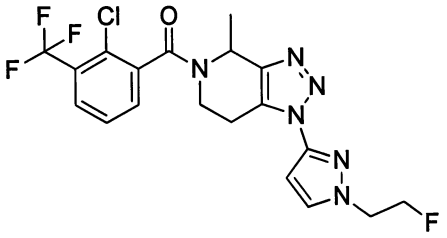
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{19}Cl_2N_5O$, 415.1 m/z tìm được, 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δδ8,33 - 8,08 (m, 1H), 7,71 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 6,98 (m, 2H), 6,22 - 5,92 (m, 0,6H), 5,13 - 5,02 (m, 0,4H), 5,00 - 4,74 (m, 0,4H), 3,69 - 2,70 (m, 3,6H), 2,51 - 2,27 (m, 6H), 1,86 - 1,43 (m, 3H).

Ví dụ 161: (2,3-điclophenyl)(1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



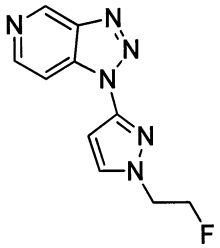
Hợp chất trong Ví dụ 161 được điều chế từ 6-metyl-1-(3-flopyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin bằng những điều kiện mô tả trong Ví dụ 63 Bước 5, bằng cách thay thế 2,3-điclobenzoyl clorua cho 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua. 6-Metyl-1-(3-flopyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin được điều chế bằng quy trình mô tả trong 116, bắt đầu từ 2-amino-3-flopyriđin thay vì 2-aminopyriđin trong bước A. Các bước tiếp theo được tiến hành tương tự như đã mô tả trong các bước B-D Ví dụ 116. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,06; m/z tìm được, 406,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 162: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



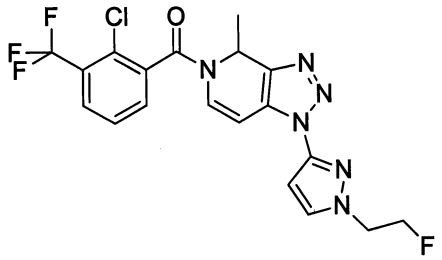
Chất trung gian 48:

Bước 1: 1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



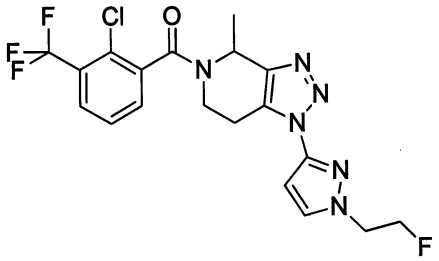
Dung dịch chứa Chất trung gian 48 (50 mg, 0,269 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung 1-bromo-2-floetan (41 mg, 0,322 mmol) và Cs_2CO_3 (263 mg, 0,806 mmol). Phản ứng được bức xạ trong thiết bị vi sóng trong 10 phút ở 120 °C. Hỗn hợp thu được được lọc, cô và tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel tách rửa với EtOAc 100 % để thu được hợp chất tiêu đề (62 mg, 88 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_9FN_6$, 232.1; m/z tìm được, 233,0 $[M+H]^+$.

Bước 2: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



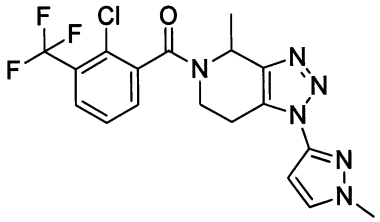
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 162, Bước 1 cho 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,1; m/z tìm được, 455,1 $[M+H]^+$.

Bước 3: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 73, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 162, Bước 2 cho 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}ClF_4N_6O$ 456,1; m/z tìm được, 457,0 $[M+H]^+$.

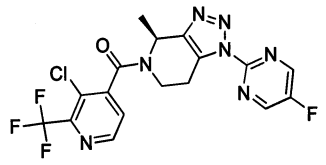
Ví dụ 163: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Thu được hợp chất tiêu đề theo cách tương tự như Ví dụ 162 Bước 2 và 3. Thu được nguyên liệu khởi đầu theo quy trình đã mô tả cho Chất trung gian 19, bằng cách thay thế 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin cho 2-aminopyriđin khi tổng hợp Chất trung gian

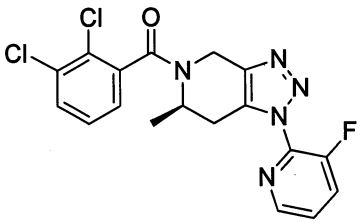
17, Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$ 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 164 (S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



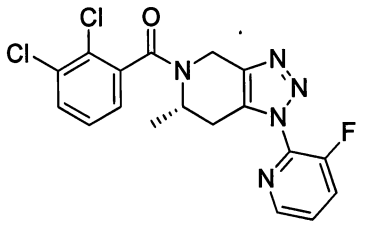
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}ClF_4N_7O$, 441,1 m/z tìm được, 442,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 165: (6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



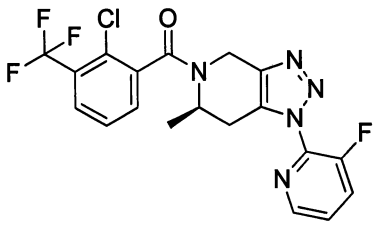
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 161 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (5 µm, 250x20 mm) và pha động 65 % CO_2, 35 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,72 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,1; m/z tìm được, 405,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 166: (6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 161 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (5 µm, 250x20 mm) và pha động 65 % CO_2, 35 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (98 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 5,55 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,1; m/z tìm được, 405,8 $[M+H]^+$.

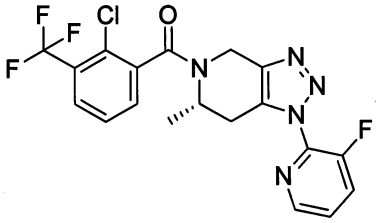
Ví dụ 167: (6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 122 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (5 µm, 250x20 mm) và pha động 72 % CO_2, 28 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất,

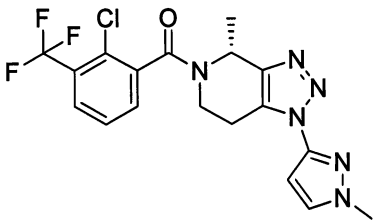
thời gian lưu là 2,76 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 439,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 168: (6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(3-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 122 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (5 µm, 250x20 mm) và pha động 72 % CO_2, 28 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (99 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,18 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 439,8 $[M+H]^+$.

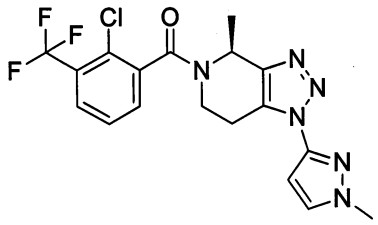
Ví dụ 169: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 163 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được

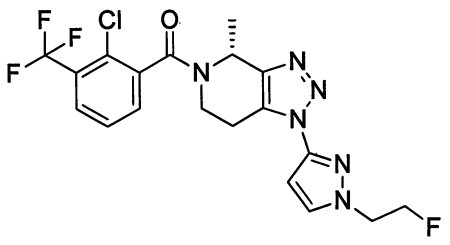
xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,80 phút). [α] = +13,7° (0,58 w/v%, DMF). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 424,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 170: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



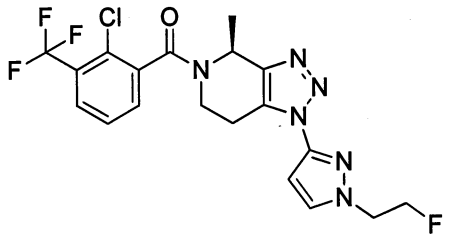
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 163 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,02 phút). [α] = -14,0° (0,59 w/v%, DMF). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 424,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 171: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



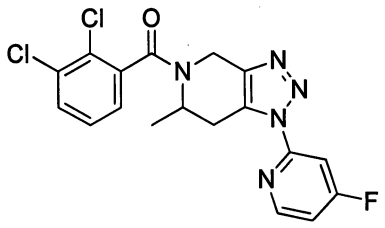
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 162 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,64 phút). [α] = +11,7° (0,55 w/v%, DMF). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}ClF_4N_6O$, 456,1; m/z tìm được, 456,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 172: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



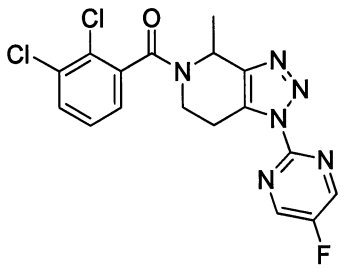
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 162 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,72 phút). [α] = -12,8° (0,58 w/v%, DMF). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}ClF_4N_6O$, 456,1; m/z tìm được, 456,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 173: 5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 116. Trong Chất trung gian 62, Bước A, 4-flo-2-aminopyrazin được thay cho 2-aminopyriđin, NaOtBu được thay cho NaH và DMSO được thay cho THF. Trong Chất trung gian 62b, Bước B Pd/C trong NH_3/MeOH được sử dụng thay cho bột kẽm trong axit axetic. Trong Chất trung gian 63, Bước C, isoamyl nitrit được thay cho tert-butyl nitrit. Bước E được tiến hành bằng các điều kiện mô tả cho Ví dụ 63, Bước 5, bằng cách thay thế Chất trung gian 14 cho 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,1; m/z tìm được, 406,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 – 8,37 (m, 1H), 7,99 – 7,89 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,37 – 7,04 (m, 3H), 5,88 – 5,57 (m, 1H), 4,63 – 4,06 (m, 2H), 3,60 – 3,20 (m, 2H), 1,38 – 1,17 (m, 3H).

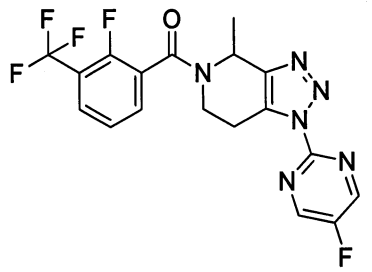
Ví dụ 174: (2,3-điclophenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất trong Ví dụ 174 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 153, bằng cách thay thế axit 2,3-điclobenzoic. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 – 8,68 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 2H), 6,16 – 5,91,

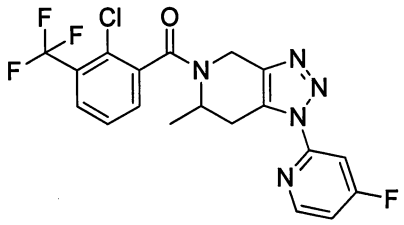
5,18 – 4,73 (m, 1H), 3,78 – 2,99 (m, 3H), 1,78 – 1,62 (m, 3H). $[M+H]^+$. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{13}Cl_2FN_6O$, 406,05; m/z tìm được, 407,1.

Ví dụ 175: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Hợp chất trong Ví dụ 175 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 153, bằng cách thay thế axit 2-flo-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 – 8,61 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 – 7,31 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,21 – 4,85 (m, 1H), 3,82 – 3,09 (m, 3H), 1,87 – 1,47 (m, 3H). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,11; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

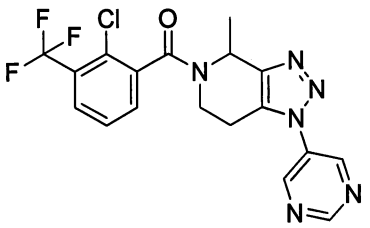
Ví dụ 176: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 173, bằng cách thay thế 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua cho Chất trung gian 14. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 440,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 – 8,38 (m, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 1H), 7,82 – 7,76

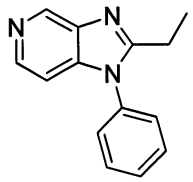
(m, 1H), 7,57 – 7,40 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 5,90 – 5,59 (m, 1H), 4,68 – 4,02 (m, 2H), 3,57 – 3,19 (m, 2H), 1,41 – 1,16 (m, 3H).

Ví dụ 177: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Dung dịch chứa (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (237 mg, 0,56 mmol) trong MeOH (12 ml) được xử lý với amoni format (147 mg, 2,3 mmol) và Pd/cacbon (10 % trọng lượng, 20 mg) và phản ứng được hồi lưu trong 90 phút. Phản ứng được lọc qua Celite và bánh lọc được rửa với MeOH và cô thành chất rắn thô, cho lơ lửng lại với $CHCl_3$ và lọc để loại bỏ muối vô cơ rồi tinh chế trên 40 g SiO_2 với EtOAc 0-60 %/hexan nhằm tạo ra 243 mg (22 %) sản phẩm mong muốn. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,09; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$. Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng chiral SFC trên (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250x20 mm). Pha động (70 % CO_2, 30 % EtOH).

Chất trung gian 236: 2-etyl-1-phenyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin



Bước 1: 3-nitro-N-phenylpyriđin-4-amin. Dung dịch chứa 2-clo-3-nitropyriđin (15,8 g, 100 mmol) và anilin (11,1 g, 120 mmol) trong đioxan (150 mL) được bổ sung K_2CO_3 (39 g, 120 mmol). Phản ứng được nung nóng để hồi lưu trong 10 giờ và sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel, sử dụng

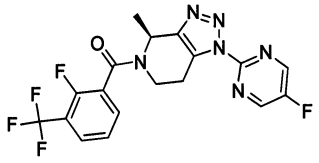
ete dầu mỏ/etyl axetat để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (20 g, 93 %).

Bước 2: N^4-phenylpyriđin-3,4-điamin. Dung dịch chứa 3-nitro-N-phenylpyriđin-4-amin (20 g, 93 mmol) trong MeOH (500 mL) được bổ sung Pd/C 10 %. Phản ứng được khuấy dưới áp suất 1 atm hyđro trong 10 giờ. Phản ứng được lọc và phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm (17,2 g, 100 %).

Bước 3: 2-etyl-1-phenyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin. Hỗn hợp của N^4-phenylpyriđin-3,4-điamin (8,0 g, 37,2 mmol), axit propionic (2,7 g, 37,2 mmol) và phospho oxyclorua (50 mL) được khuấy ở hồi lưu trong 10 giờ. Phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn (1,6 g, 19 %).

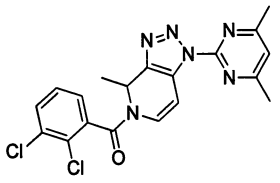
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{14}H_{13}N_3$, 223,1; m/z tìm được, 224,1 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,71-7,57 (m, 5H), 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,81 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 178 (S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



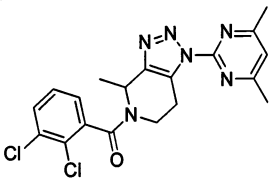
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,1 m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian E (2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



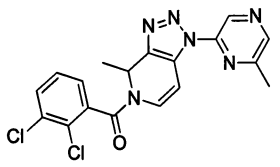
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(4,6-metylpyrimiđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 14 cho Chất trung gian 12. Hỗn hợp phản ứng cũng được làm lạnh xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}Cl_2N_6O$, 414,08 m/z tìm được, 415,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 179 (2,3-điclophenyl)(1-(4,6-dimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



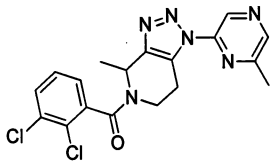
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159, bằng cách thay thế (2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{18}Cl_2N_6O$, 416.1 m/z tìm được, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 6,97 (m, 1H), 6,15 - 5,95 (m, 0,5H), 5,20 - 5,06 (m, 0,5H), 5,02 - 4,72 (m, 0,5H), 3,78 - 2,92 (m, 3,5H), 2,71 - 2,48 (m, 6H), 1,81 - 1,32 (m, 3H).

Chất trung gian F (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



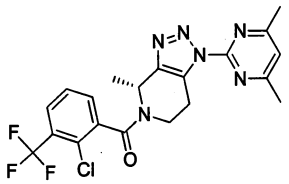
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C, bằng cách thay thế 1-(6-metylpyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 14 cho Chất trung gian 12. Hỗn hợp phản ứng cũng được làm lạnh xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2N_6O$, 400,06 m/z tìm được, 401,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 180 (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



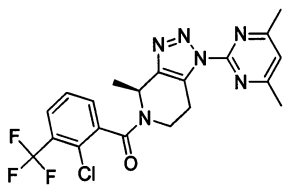
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159, bằng cách thay thế (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và thay thế EtOAc cho THF. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}Cl_2N_6O$, 402,08 m/z tìm được, 403,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 - 9,24 (m, 1H), 8,55 - 8,45 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 – 6,98 (m, 2H), 6,13 - 5,86 (m, 0,6H), 5,17 - 5,04 (m, 0,4H), 5,03 - 4,75 (m, 0,4H), 3,73 - 2,92 (m, 3,6H), 2,69 - 2,45 (m, 3H), 1,85 - 1,40 (m, 3H). Đã thu được dữ liệu sau đây về hợp chất tiêu đề: Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}Cl_2N_6O$, 402,1 m/z tìm được, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 - 9,11 (m, 1H), 8,88 - 8,37 (m, 1H), 7,82 - 6,86 (m, 3H), 6,34 - 5,86 (m, 0,6H), 5,39 - 5,04 (m, 0,4H), 5,03 - 4,60 (m, 0,4H), 3,92 - 2,92 (m, 3,6H), 2,78 - 2,45 (m, 3H), 1,85 - 1,40 (m, 3H).

Ví dụ 181 (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



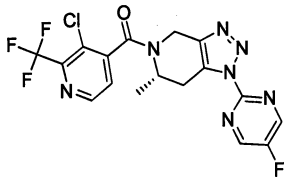
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 179 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm 250x21,1 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,94 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{18}ClF_3N_6O$, 450,12 m/z tìm được, 451,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,57 – 7,27 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,13 – 6,02 (m, 0,5H), 5,17 – 5,07 (m, 0,4H), 4,92 – 4,72 (m, 0,4H), 3,75 – 2,92 (m, 3,7H), 2,68 – 2,50 (m, 6H), 1,77 – 1,41 (m, 3H). Đã thu được dữ liệu sau đây về hợp chất tiêu đề: Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{18}ClF_3N_6O$, 450,1 m/z tìm được, 451,1 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,59 - 7,25 (m, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 1H), 6,16 - 5,98 (m, 0,6H), 5,21 - 5,05 (m, 0,4H), 4,96 - 4,70 (m, 0,4H), 3,73 - 2,89 (m, 3,6H), 2,73 - 2,46 (m, 6H), 1,79 - 1,44 (m, 3H).

Ví dụ 182 (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



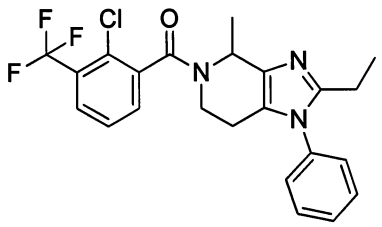
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 179 thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm 250x21,1 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 6,16 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{18}ClF_3N_6O$, 450,12 m/z tìm được, 451,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,57 – 7,27 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,13 – 6,02 (m, 0,5H), 5,17 – 5,07 (m, 0,4H), 4,92 – 4,72 (m, 0,4H), 3,75 – 2,92 (m, 3,7H), 2,68 – 2,50 (m, 6H), 1,77 – 1,41 (m, 3H). Đã thu được dữ liệu sau đây về hợp chất tiêu đề: Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{18}ClF_3N_6O$, 450,1 m/z tìm được, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,59 - 7,25 (m, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 1H), 6,16 - 5,98 (m, 0,6H), 5,21 - 5,05 (m, 0,4H), 4,96 - 4,70 (m, 0,4H), 3,73 - 2,89 (m, 3,6H), 2,73 - 2,46 (m, 6H), 1,79 - 1,44 (m, 3H).

Ví dụ 183 (R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



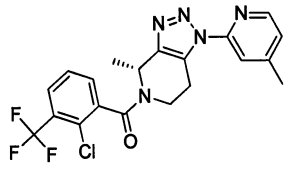
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 220, Phương pháp II, Bước 1-2, theo sau bởi một phản ứng liên hợp tương tự như mô tả trong Ví dụ 65, bằng cách thay thế axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic và thay thế bazơ Hunig cho Et_3N. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}ClF_4N_7O$, 441,1 m/z tìm được, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 – 8,70 (m, 2H), 8,68 – 8,58 (m, 1H), 7,70 – 7,51 (m, 1H), 5,90 – 5,70 (m, 0,5H), 5,65 – 5,55 (m, 0,5H), 4,75 – 4,48 (m, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 0,5H), 4,19 – 4,09 (m, 0,5H), 3,78 – 3,16 (m, 2H), 1,43 – 1,23 (m, 3H).

Ví dụ 184: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-etyl-4-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11, bằng cách thay thế Chất trung gian 236 cho Chất trung gian 1. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,57 – 7,35 (m, 5H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 5,91 – 5,71 (m, 1H), 5,32 – 5,28 (s, 1H), 5,11 – 4,78 (m, 1H), 4,74 – 4,39 (m, 1H), 3,61 – 3,27 (m, 1H), 3,27 – 3,05 (m, 1H), 2,93 – 2,04 (m, 5H), 1,30 – 1.08 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{21}ClF_3N_3O$, 447,1; m/z tìm được, 448,2 $[M+H]^+$.

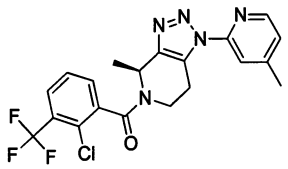
Ví dụ 185 (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 299 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm 250x21,1 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,86 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1 m/z tìm được, 436,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 - 8,24 (m, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 1H),

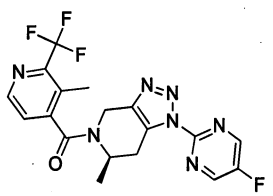
7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,61 - 7,29 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 6,18 - 5,90 (m, 0,6H), 5,18 - 5,02 (m, 0,4H), 4,96 - 4,66 (m, 0,4H), 3,72 - 2,92 (m, 3,6H), 2,50 (s, 3H), 1,87 - 1,40 (m, 3H).

Ví dụ 186 (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



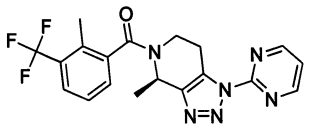
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 299 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm 250x21,1 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1 m/z tìm được, 436,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 - 8,24 (m, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,61 - 7,29 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 6,18 - 5,90 (m, 0,6H), 5,18 - 5,02 (m, 0,4H), 4,96 - 4,66 (m, 0,4H), 3,72 - 2,92 (m, 3,6H), 2,50 (s, 3H), 1,87 - 1,40 (m, 3H).

Ví dụ 187 (S*)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-metyl-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon



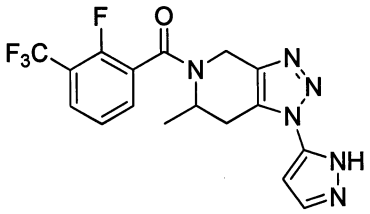
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 220, Phương pháp II, Bước 1-2, theo sau bởi một phản ứng liên hợp tương tự như đã mô tả trong Ví dụ 65, bằng cách thay thế axit 3-metyl-2-(triflometyl)isonicotinic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic và thay thế bazơ Hunig cho Et_3N. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}F_4N_7O$, 421,1 m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 – 8,71 (m, 2H), 8,68 – 8,55 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 1H), 5,91 – 5,77 (m, 0,5H), 5,71 – 5,60 (m, 0,5H), 4,52 – 4,32 (m, 1,5H), 4,11 – 3,99 (m, 0,5H), 3,54 – 3,09 (m, 2H), 2,57 – 2,20 (m, 3H), 1,40 – 1,22 (m, 3H).

Ví dụ 188 (R*)-(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



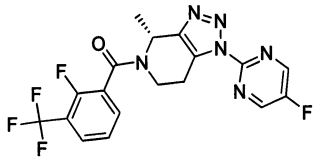
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_6O$, 402,1 m/z tìm được, 403,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 189 (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



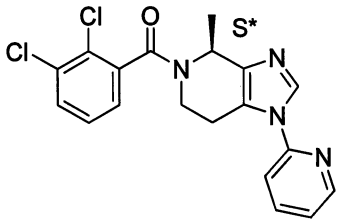
Hợp chất trong Ví dụ 189 được điều chế từ Chất trung gian B (mô tả trong Ví dụ 154) bằng các điều kiện mô tả trong Ví dụ 65. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}F_4N_6O$, 394.1 m/z tìm được, 395.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,70 – 10,39 (s, 0,6H), 10,29 – 9,98 (s, 0,4H), 7,78 – 7,31 (m, 4H), 6,90 – 6,80 (m, 1H), 5,93 – 5,58 (m, 1H), 4,73 – 4,16 (m, 2H), 3,49 – 2,96 (m, 2H), 1,44 – 1,10 (m, 3H).

Ví dụ 190 (R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

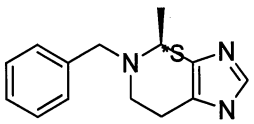


Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,1 m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

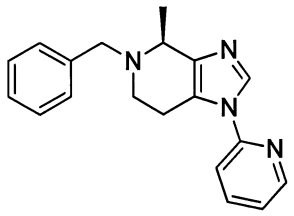
Ví dụ 191: (S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Bước 1: (S*)-5-benzyl-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin

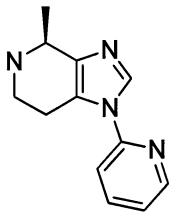


(S*)-5-benzyl-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin thu được, cấu hình tuyệt đối không xác định, dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 11 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IC (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % isopropanol (NEt_3 0,3 %). Bước 2: (S*)-5-benzyl-4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin



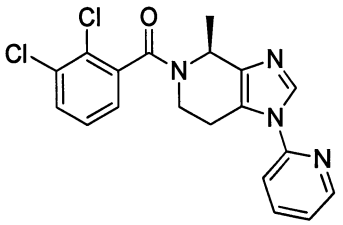
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 24, Bước B, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 191, Bước 1 cho 5-tert-butyl 4-etyl 6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4,5(4H)-đicarboxylat. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_2N_4$, 304,2; m/z tìm được, 305,2 $[M+H]^+$.

Bước 3: (S*)-4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 153, Bước D, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 191, Bước 2 cho 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin, Pd/C cho Pt/C và thay thế MeOH cho AcOH. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{12}H_{14}N_4$, 214,1; m/z tìm được, 215,1 $[M+H]^+$.

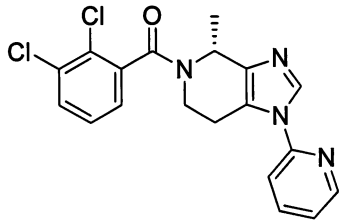
Bước 4: (S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1, Bước C, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 191, Bước 3 cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin và axit 2,3 điclobenzoic cho axit 2-clo-3-

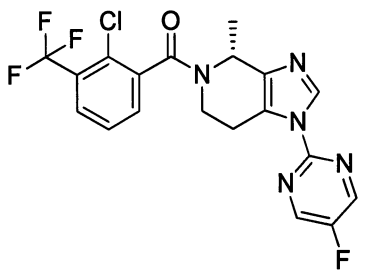
(triflometyl) benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 – 8,40 (m, 1H), 8,13 – 7,96 (m, 1H), 7,96 – 7,77 (m, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,27 (m, 2H), 5,80 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,12 – 4,49 (m, 1H), 3,69 – 2,85 (m, 4H), 1,68 – 1,28 (m, 3H).

Ví dụ 192: (R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



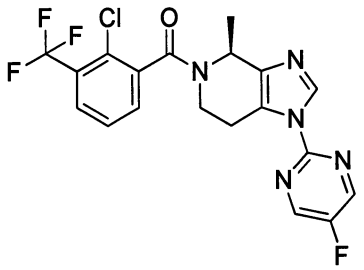
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 191, bằng cách thay thế (R*)-5-benzyl-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin cho (S*)-5-benzyl-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin trong Bước 1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,62 – 8,40 (m, 1H), 8,13 – 7,96 (m, 1H), 7,96 – 7,77 (m, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,27 (m, 2H), 5,90 – 5,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,12 – 4,49 (m, 1H), 3,69 – 2,85 (m, 4H), 1,68 – 1,28 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 193: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



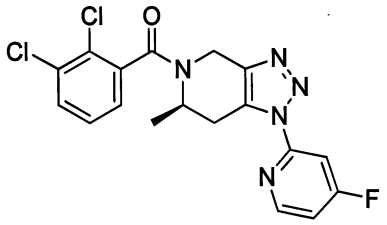
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 22 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 72 % CO_2, 28 % 1:1 EtOH:iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Whelk-ol (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,98 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 439,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 194: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



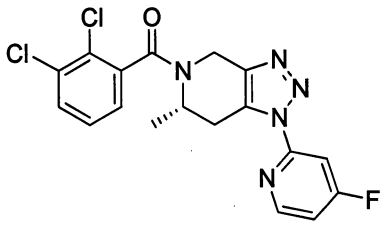
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 22 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 72 % CO_2, 28 % 1:1 EtOH:iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Whelk-ol (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,03 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 439,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 195: (6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



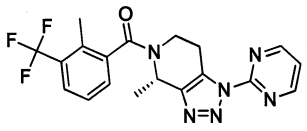
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 173 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALCEL OJ-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Chiralcel (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,17 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,1; m/z tìm được, 406,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 196: (6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



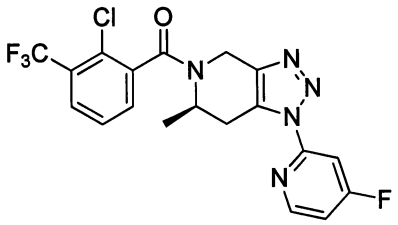
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 173 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALCEL OJ-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Chiralcel (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 5,35 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$, 405,1; m/z tìm được, 406,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 197 (S*)-(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



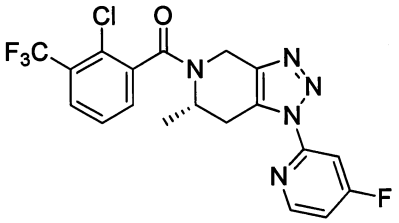
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_6O$, 402,1 m/z tìm được, 403,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 198: (6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



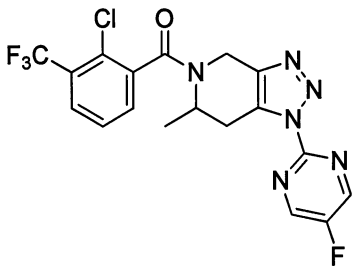
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 176 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (5 µm, 250x20 mm) và pha động 85 % CO_2, 15 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Chiralpak IA (250x4,6 mm) và pha động 85 % CO_2, 15 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 7,86 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 440,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 – 8,38 (m, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,57 – 7,40 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 5,90 – 5,59 (m, 1H), 4,68 – 4,02 (m, 2H), 3,57 – 3,19 (m, 2H), 1,41 – 1,16 (m, 3H).

Ví dụ 199: (6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(4-flopyriđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin

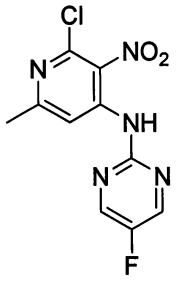


Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 176 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (5 µm, 250x20 mm) và pha động 85 % CO_2, 15 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Chiralpak IA (250x4,6 mm) và pha động 85 % CO_2, 15 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 8,55 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z tìm được, 440,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 – 8,38 (m, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,57 – 7,40 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 5,90 – 5,59 (m, 1H), 4,68 – 4,02 (m, 2H), 3,57 – 3,19 (m, 2H), 1,41 – 1,16 (m, 3H).

Ví dụ 200: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin

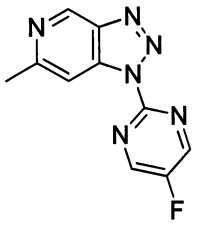


Bước 1: N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)-5-flopyrimiđin-2-amin



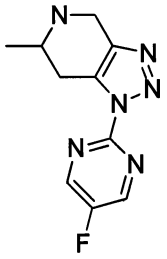
Dung dịch chứa 5-flopyrimiđin-2-amin (8,2 g, 72,1 mmol) và natri hyđrua (5,8 g, 144 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung 2,4-điclo-6-metyl-3-nitropyriđin (15 g, 72,1 mmol). Sau khi khuấy 10 giờ, bổ sung etanol. Phép sắc ký trên silica gel (5:1 Hexan:EtOAc) tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (12,8 g, 63 %).

Bước 2: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



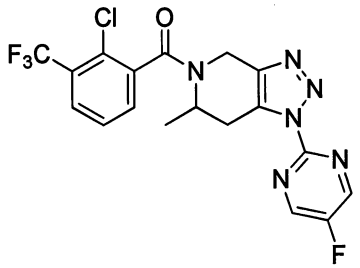
Huyền phù đặc chứa N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)-5-flopyrimiđin-2-amin (13 g, 45,8 mmol) trong etanol (300 mL) được bổ sung Pd/C 10 % (100 mg). Phản ứng được khuấy trong 10 giờ dưới áp suất 1 atm hyđro, sau đó phản ứng được lọc và phần lọc được cô. Cặn được pha loãng với etanol (200 mL) và làm nguội đến 0 °C. Isoamyl nitrit (4,0 g, 34,0 mmol) và HBF_4 (5,5 g, 34,0 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 0 °C, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Dung môi được bay hơi, sau đó kết tinh lại, tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (3,2 g, 48 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_7FN_6$, 230.07; m/z tìm được, 231,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

Bước 3: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



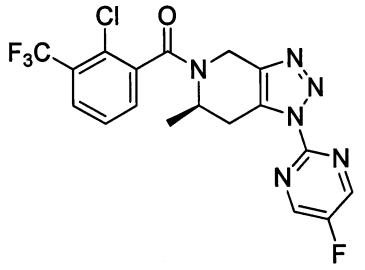
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 50, Bước A, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 200, Bước 1 cho Chất trung gian 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_{11}FN_6$, 234.1; m/z tìm được, 235,1 $[M+H]^+$.

Bước 4: (-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



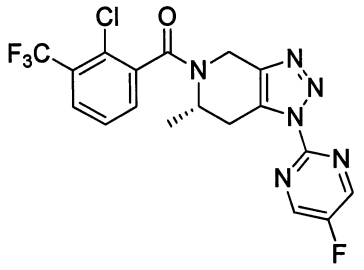
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 63, Bước 5, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 200, Bước 2 cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin, và thay thế DCM cho THF. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_6O$, 440,1; m/z tìm được, 441,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 201: (6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 200 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % 1:1 EtOH:iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Chiralpak AD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 15 % iPrOH, 15 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,93 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_6O$, 440,1; m/z tìm được, 441,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 – 8,68 (m, 2H), 7,86 – 7,73 (m, 1H), 7,61 – 7,38 (m, 2H), 5,92 – 5,60 (m, 1H), 4,69 – 4,04 (m, 2H), 3,56 – 3,06 (m, 2H), 1,43 – 1,16 (m, 3H).

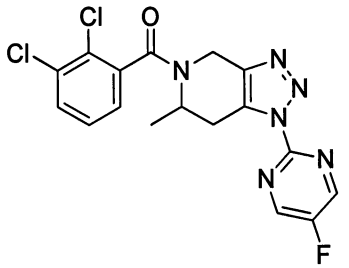
Ví dụ 202: (6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 200 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % 1:1 EtOH:iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh

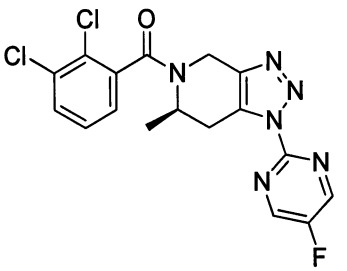
được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Chiralpak AD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 15 % iPrOH, 15 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,37 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_6O$, 440,1; m/z tìm được, 441,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 203: 5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 200, bằng cách thay thế Chất trung gian 14 cho Chất trung gian 12. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}Cl_2FN_6O$, 406,1; m/z tìm được, 407,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 – 8,70 (m, 2H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,41 – 7,10 (m, 2H), 5,89 – 5,58 (m, 1H), 4,63 – 4,07 (m, 2H), 3,56 – 3,05 (m, 2H), 1,39 – 1,16 (m, 3H).

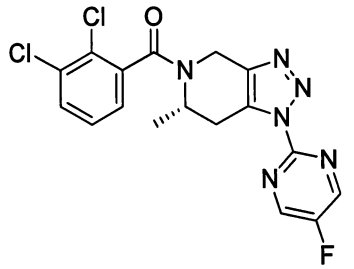
Ví dụ 204: (6R*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 203 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha

động 60 % CO_2, 40 % 1:1 MeOH:iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Chiralpak AD-H (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 20 % iPrOH, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,49 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}Cl_2FN_6O$, 406,05; m/z tìm được, 406,9 $[M+H]^+$.

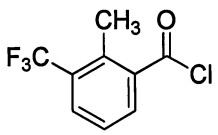
Ví dụ 205: (6S*)-5-[(2,3-điclophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 203 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % 1:1 MeOH:iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng Chiralpak AD-H (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 20 % iPrOH, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,04 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}Cl_2FN_6O$, 406,05; m/z tìm được, 407,0 $[M+H]^+$.

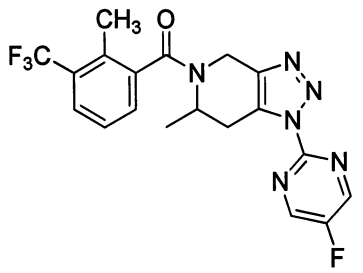
Ví dụ 206: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin

Bước 1: 2-metyl-3-(triflometyl)benzoyl clorua



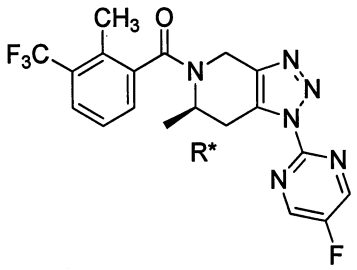
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 12, bằng cách thay thế axit 2-metyl-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic.

Bước 2: 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 200, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 206, Bước 1 cho Chất trung gian 12. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,1; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 – 8,67 (m, 2H), 7,77 – 7,64 (m, 1H), 7,50 – 7,21 (m, 2H), 5,94 – 5,62 (m, 1H), 4,58 – 4,07 (m, 2H), 3,55 – 3,03 (m, 2H), 2,60 – 2,17 (m, 3H), 1,43 – 1,16 (m, 3H).

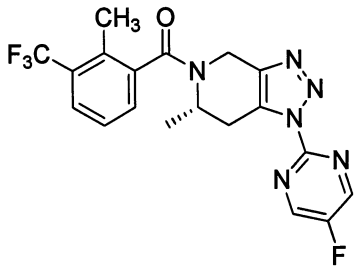
Ví dụ 207: (6R*)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 206

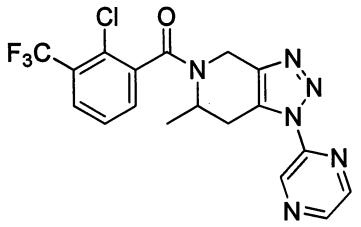
thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 2,91 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,1; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 208: (6S*)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-5-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin

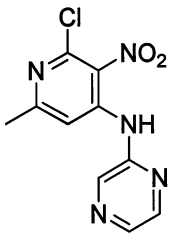


Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 206 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). $C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,1; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 209: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.

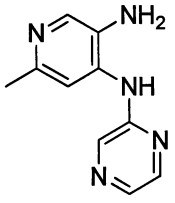


Chất trung gian 65: N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pyrazin-2-amin



Bước A: N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pyrazin-2-amin. Dung dịch chứa 2-aminopyrazin (0,900 g, 9,47 mmol) trong DMSO (40 mL) được bổ sung kali tert-butoxit (2,13 g, 18,9 mmol), tiếp theo là 2,4-điclo-6-metyl-3-nitropyriđin (2,00 g, 9,47 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung. Pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được tách chiết với CH_2Cl_2 ba lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-70 %/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (567 mg, 23 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_8ClN_5O_2$, 265,04; m/z tìm được, 266,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 – 8,62 (br s, 1H), 8,38 – 8,34 (m, 2H), 8,34 – 8,29 (m, 2H), 2,59 – 2,56 (m, 3H).

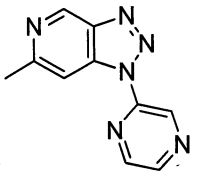
Chất trung gian 66: 6-Metyl-N^4-(pyrazin-2-yl)pyriđin-3,4-điamin.



Bước B: 6-Metyl-N^4-(pyrazin-2-yl)pyriđin-3,4-điamin. Dung dịch chứa N-(2-clo-6-metyl-3-nitropyriđin-4-yl)pryazin-2-amin (903 mg, 3,40 mmol) trong amoniac

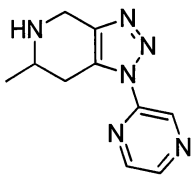
2M trong metanol:THF (7:5, 120 mL) được cho đi qua ống $Pd(OH)_2$ 20 % bằng thiết bị hyđro hóa HCube® trong vòng lặp liên tục qua đêm ở áp suất 0,1 MPa (1 bar), 90 °C và lưu lượng 1 mL/phút. Dung môi được bay hơi và cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (0-10 % [NH_3 2M trong MeOH]/CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm mong muốn (285 mg, 42 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_{11}N_5$, 201,10; m/z tìm được, 202,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 67: 6-Metyl-1-(pyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Bước C: 6-Metyl-1-(pyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Dung dịch chứa 6-metyl-N^4-(pyrazin-2-yl)pyriđin-3,4-điamin (520 mg, 2,58 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung axit axetic (0,44 mL, 7,75 mmol) và tert-butyl nitrit (0,51 mL, 3,88 mmol). Phản ứng được nung nóng đến hồi lưu. Sau 30 phút, phản ứng được làm nguội và lọc. Phần lọc được cô và cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica gel (0-7 % [NH_3 2M trong MeOH]/CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm mong muốn (127 mg, 25 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{11}H_9N_5$, 212,08; m/z tìm được, 213,1 $[M+H]^+$.

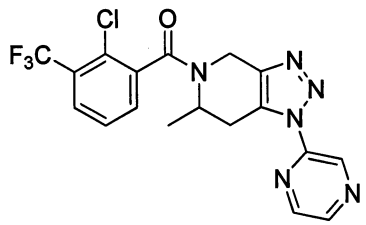
Chất trung gian 68: 6-Metyl-1-(pyrazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Bước D: 6-Metyl-1-(pyrazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Dung dịch chứa 6-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (245 mg, 1.15 mmol) trong axit formic (0,70 mL, 18,5 mmol) được bổ sung từng giọt trietylamin (1,28 mL, 9,24 mmol). Hỗn hợp thu được được nung nóng đến

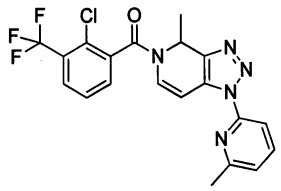
140 °C trong 24 giờ. Phản ứng được làm nguội và NaOH 1M được bổ sung đến khi độ pH đạt 7-9. Pha nước được tách chiết với CH_2Cl_2 ba lần. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong 3:1 isopropanol/HCl (4 mL) cô và khuấy ở 50 °C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội và NaOH 1M được bổ sung đến khi đạt độ pH 12. Pha nước được tách chiết với 1:4 isopropanol/CH_2Cl_2 ba lần. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô thành chất rắn màu vàng (230 mg, 92 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_{12}N_6$, 216,11; m/z tìm được, 217,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,51 – 9,47 (m, 1H), 8,64 – 8,60 (m, 1H), 8,49 – 8,46 (m, 1H), 4,26 – 4,08 (m, 2H), 3,37 – 3,28 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,23 – 2,02 (br s, 1H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ví dụ 209: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



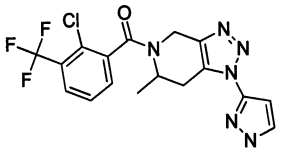
Bước E: 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Dung dịch chứa 6-metyl-1-(pyrizin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (207 mg, 0,96 mmol) trong CH_2Cl_2 (8 mL) được bổ sung trietylamin (0,40 mL, 2,88 mmol) theo sau bởi axit 2-clo-3-(triflometyl)-benzoic (279 mg, 1,15 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng và Na_2CO_3 5 % được bổ sung. Pha nước được tách chiết với CH_2Cl_2 ba lần. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC bazơ chuẩn bị để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 57 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,09; m/z tìm được, 423,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian G: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



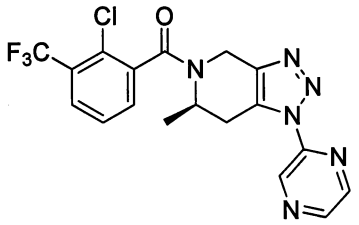
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C, bằng cách thay thế 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống đến -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{15}F_3N_5O$, 433,09; m/z tìm được 434,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 210, (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



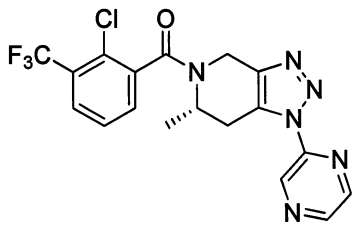
Hợp chất trong Ví dụ 210 được điều chế từ Chất trung gian B (mô tả trong Ví dụ 154), sử dụng các điều kiện mô tả trong Ví dụ 65. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,1 m/z tìm được, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,99 – 10,68 (s, 0,6H), 10,39 – 10,11 (s, 0,4H), 7,83 – 7,39 (m, 4H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 5,94 – 5,65 (m, 1H), 4,69 – 4,30 (m, 1,7H), 4,15 – 4,03 (m, 0,3H), 3,54 – 2,94 (m, 2H), 1,44 – 1,15 (m, 3H).

Ví dụ 211: (6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 209 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,33 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

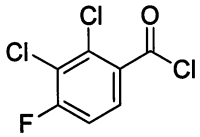
Ví dụ 212: (6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 209 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK IA (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,92 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

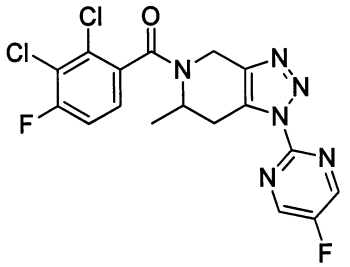
Ví dụ 213: 5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin

Bước 1: 2,3-điclo-4-flobenzoyl clorua



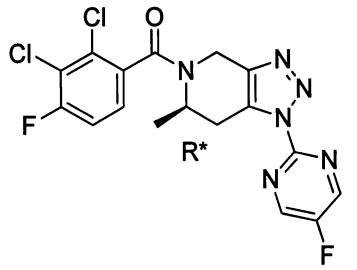
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 12, bằng cách thay thế axit 2,3-điclo-4-flobenzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic.

Bước 2: -[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



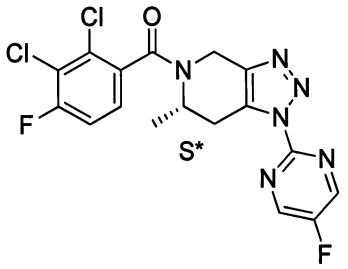
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 200, bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 213, Bước 1 cho Chất trung gian 12. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}Cl_2F_2N_6O$, 424,0; m/z tìm được, 424,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 – 8,68 (m, 2H), 7,35 – 7,10 (m, 2H), 5,91 – 5,55 (m, 1H), 4,69 – 4,05 (m, 2H), 3,58 – 3,04 (m, 2H), 1,41 – 1,14 (m, 3H).

Ví dụ 214: (6R*)-5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 213 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,36 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}Cl_2F_2N_6O$, 424,0; m/z tìm được, 425,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 – 8,69 (m, 2H), 7,28 – 7,12 (m, 2H), 5,87 – 5,56 (m, 1H), 4,65 – 4,07 (m, 2H), 3,54 – 3,06 (m, 2H), 1,42 – 1,12 (m, 3H).

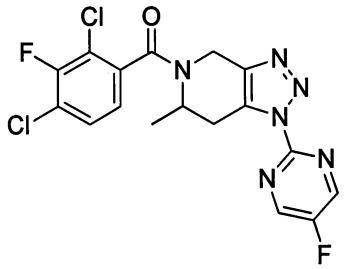
Ví dụ 215: (6S*)-5-[(2,3-điclo-4-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 213 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 60 %

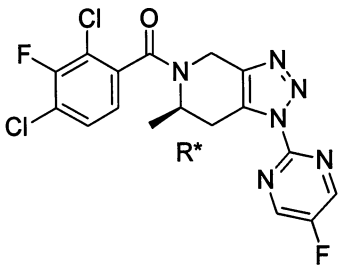
CO_2, 40 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,45 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}Cl_2F_2N_6O$, 424,0; m/z tìm được, 425,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 – 8,69 (m, 2H), 7,28 – 7,12 (m, 2H), 5,87 – 5,56 (m, 1H), 4,65 – 4,07 (m, 2H), 3,54 – 3,06 (m, 2H), 1,42 – 1,12 (m, 3H).

Ví dụ 216: 5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



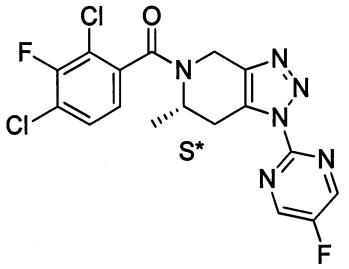
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 213, bằng cách thay thế axit 2,3-điclo-4-flobenzoic cho axit 2,3-điclo-4-flobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}Cl_2F_2N_6O$, 424,0; m/z tìm được, 424,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 – 8,69 (m, 2H), 7,53 – 7,34 (m, 1H), 7,18 – 6,96 (m, 1H), 5,89 – 5,55 (m, 1H), 4,68 – 4,07 (m, 2H), 3,58 – 3,05 (m, 2H), 1,43 – 1,15 (m, 3H).

Ví dụ 217: (6R*)-5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



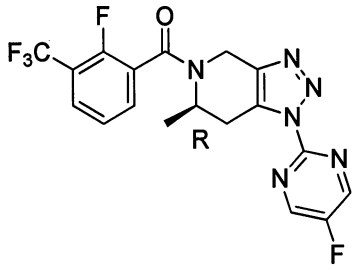
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 216 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,63 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}Cl_2F_2N_6O$, 424,0; m/z tìm được, 425,0 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 – 8,69 (m, 2H), 7,52 – 7,33 (m, 1H), 7,17 – 6,97 (m, 1H), 5,91 – 5,56 (m, 1H), 4,68 – 4,07 (m, 2H), 3,57 – 3,05 (m, 2H), 1,42 – 1,14 (m, 3H).

Ví dụ 218: (6S*)-5-[(2,4-điclo-3-flophenyl)cacbonyl]-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



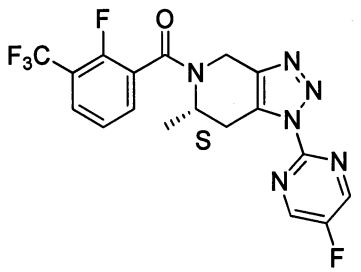
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 216 thực hiện bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 5,34 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}Cl_2F_2N_6O$, 424,0; m/z tìm được, 424,9 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 – 8,69 (m, 2H), 7,52 – 7,33 (m, 1H), 7,17 – 6,97 (m, 1H), 5,91 – 5,56 (m, 1H), 4,68 – 4,07 (m, 2H), 3,57 – 3,05 (m, 2H), 1,42 – 1,14 (m, 3H).

Ví dụ 219: (6R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 213, bằng cách thay thế axit 2-flo-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2,3-điclo-4-flobenzoic. Chất triệt quang được tinh chế bằng chiral SFC trên (Chiralpak AD 5 µm 250x20 mm), sử dụng pha động 80 % CO_2 và 20 % EtOH để thu được hợp chất tiêu đề. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,49 phút). Cấu hình tuyệt đối được xác định bằng cách bơm đồng thời hợp chất trong Ví dụ 219 với sản phẩm tổng hợp Ví dụ 220 Phương pháp II trong phương pháp phân tích SFC để đạt được các đỉnh phân biệt. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 424,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 – 8,68 (m, 2H), 7,79 – 7,54 (m, 2H), 7,46 – 7,30 (m, 1H), 5,97 – 5,55 (m, 1H), 4,77 – 4,19 (m, 2H), 3,58 – 3,11 (m, 2H), 1,43 – 1,14 (m, 3H).

Ví dụ 220: (6S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin

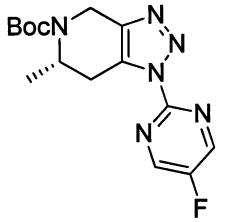


Phương pháp I:

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 213, bằng cách thay thế axit 2-flo-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2,3-điclo-4-flobenzoic. Chất triệt quang được tinh chế bằng chiral SFC trên (Chiralpak AD 5 μm 250x20 mm), sử dụng pha động 80 % CO_2 và 20 % EtOH để thu được hợp chất tiêu đề. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Cấu hình tuyệt đối được xác định bằng cách phun đồng thời các sản phẩm tổng hợp Ví dụ 220 Phương pháp I và Phương pháp II trong phương pháp phân tích SFC để tạo một đỉnh duy nhất. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 424,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 – 8,68 (m, 2H), 7,79 – 7,54 (m, 2H), 7,46 – 7,30 (m, 1H), 5,97 – 5,55 (m, 1H), 4,77 – 4,19 (m, 2H), 3,58 – 3,11 (m, 2H), 1,43 – 1,14 (m, 3H).

Phương pháp II:

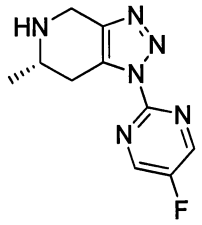
Bước 1: (S)-tert-butyl 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat



(S)-tert-butyl 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-metyl-4-oxopiperiđin-1-carboxylat (2,76 g, 12,9 mmol) trong toluen (100 mL) ở 100 °C được bổ sung 2-aziđo-5-flopyrimiđin (2,34 g, 16,8 mmol) dưới dạng dung dịch trong toluen (15 mL) theo sau bởi pyrroliđin (1,06 mL, 12,9 mmol). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, phản ứng được làm nguội đến 0 °C và CH_2Cl_2 (100 mL) được

bổ sung theo sau bởi $NaHCO_3$ (2,17 g, 25,9 mmol) và mCPBA (4,47 g, 25,9 mmol). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng trên 30 phút, sau đó bổ sung NaOH 1N (100 mL). Pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được tách chiết với CH_2Cl_2 hai lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-100 %/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp đồng phân vị trí 9:1 (9:1 = (S)-tert-butyl 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat: (S)-tert-butyl 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat (2,85 g, 66 %). Chất đồng phân vị trí phụ được tách riêng bằng SFC (Chiralpak IC 5 µm 250*21 mm, pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH) để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{15}H_{19}FN_6O_2$, 334,16; m/z tìm được, 335,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 2H), 5,16 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,25 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,38 – 3,28 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

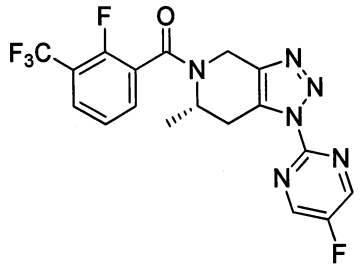
Bước 2: Muối (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin- hyđroclorua



Muối (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin- hyđroclorua. Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat (0,711 g, 2,13 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được bổ sung HCl 4M trong đioxan (2,66 mL, 10,6 mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, phản ứng được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,580 mg, 100 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_{11}FN_6$, 234.23; m/z tìm

được, 235,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,97 – 9,69 (m, 1H), 9,15 (s, 2H), 4,58 – 4,35 (m, 2H), 3,80 – 3,47 (m, 2H), 3,21 – 3,03 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Bước 3: (6S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Dung dịch chứa (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđini clorua (0,575 g, 2,12 mmol) trong CH2Cl2 (10 mL) được bổ sung trietylamin (1,18 mL, 8,50 mmol) theo sau bởi 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (0,625 g, 2,76 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được bổ sung. Pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được chiết xuất với CH_2Cl_2 hai lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-100 %/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,837 g, 93 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,11; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 2H), 7,81 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,30 (m, 1H), 5,92 – 5,66 (m, 0,5H), 5,68 – 5,55 (m, 0,5H), 4,81 – 4,54 (m, 1H), 4,37 (d, J = 16,9 Hz, 0,5H), 4,30 – 4,18 (m, 0,5H), 3,58 – 3,40 (m, 0,8H), 3,34 – 3,12 (m, 1,2H), 1,43 – 1,12 (m, 3H).

Phương pháp III:

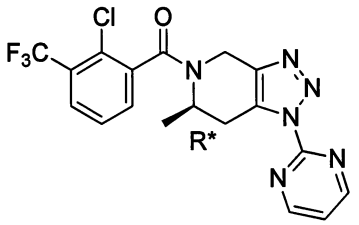
(S)-1-(2-flo-3-(triflometyl)benzoyl)-2-metylpiperiđin-4-on: (S)-2-metylpiperiđin-4-on, muối TFA (45 g, 198 mmol, đương lượng 1,0) được cho lơ lửng trong THF (800 mL). Et_3N (82 mL, 594 mmol, đương lượng 3,0) và 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (44,9 g, 198 mmol, đương lượng 1,0) được bổ sung lần lượt. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa với

EtOAc. Dung dịch phần lọc được cô và cặn được hòa tan lại trong EtOAc (500 mL). Pha hữu cơ được rửa với dung dịch chứa nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô với Na_2SO_4, cô để thu được 1 (58 g, 190 mmol, 96 %), được sử dụng nguyên trạng. MS = 304,1 (chế độ dương).

(6S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin: Trong bình ba cổ đáy tròn 3 L được trang bị khuấy cơ học, bẫy Dean-Stark, bình ngưng hồi lưu, và nhiệt kế trong, dung dịch chứa (S)-1-(2-flo-3-(triflometyl)benzoyl)-2-metylpiperiđin-4-on (53 g, 174 mmol, đương lượng 1,0) trong toluen (800 mL) được bổ sung lần lượt piperiđin (20,7 mL, 210 mmol, đương lượng 1,2) và 2-aziđo-5-flopyrimiđin (29,2 g, 210 mmol, đương lượng 1,2). Hỗn hợp phản ứng được nung nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ rồi làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung dịch $NaHCO_3$ (29,4 g, 350 mmol, đương lượng 2,0) và dung dịch mCPBA (86 g, 349 mmol, đương lượng 2,0) trong EtOAC (~250 mL) được bổ sung lần lượt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nước và EtOAc được bổ sung. Pha hữu cơ được rửa với Na_2SO_3 1M, dung dịch chứa nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối, làm khô với Na_2SO_4, và cô để tạo ra hỗn hợp của (S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và 2 theo tỷ lệ 10:1.

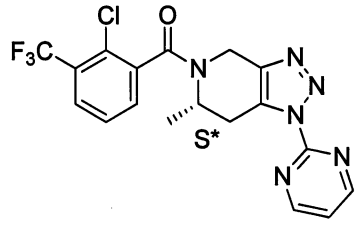
Hỗn hợp thô được kết tinh lại từ EtOAc nóng (~150 mL) để tạo ra (6S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (38,5 g). Nước cái được cô và quy trình kết tinh lại được lặp lại để tạo ra sản phẩm khác là (6S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (6,0 g) tinh khiết.

Ví dụ 221: (6R*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng những điều kiện mô tả trong Ví dụ 209 Bước A-E bắt đầu từ 2-aminopyrimiđin thay vì 2-aminopyrazin trong bước A Chất trung gian 65. Hợp chất tiêu đề được tạo ra bằng cách tách bất đối sản phẩm của Bước E bằng SFC (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250x20 mm, pha động 80 % CO_2/20 % EtOH). Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,09; m/z tìm được, 422,9 $[M+H]^+$.

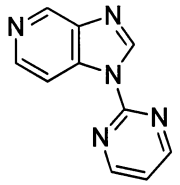
Ví dụ 222: (6S*)-5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-6-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng những điều kiện mô tả trong Ví dụ 209 Bước A-E bắt đầu từ 2-aminopyrimiđin thay vì 2-aminopyrazin trong bước A Chất trung gian 65. Hợp chất tiêu đề được tạo ra bằng cách tách bất đối sản phẩm của Bước E bằng SFC (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250x20 mm, pha động 80 % CO_2/20 % EtOH). Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là

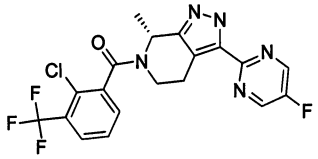
3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,09; m/z tìm được, 422,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 69: 3-(Pyriđin-2-yl)-3H-imiđazo[4,5-c]pyriđin.

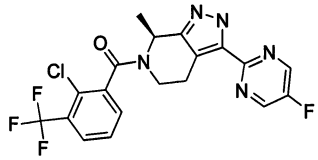


Chất trung gian 69 được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 1, bằng cách thay thế 2-bromopyrimiđin cho 2-bromo-flopyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_8N_4$, 196,07; tỷ số m/z tìm được, 197,1 $[M+H]^+$.

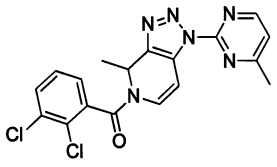
Ví dụ 223: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



Ví dụ 224: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon

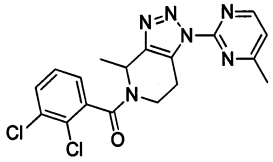


Chất trung gian F (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



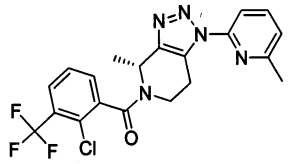
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C, bằng cách thay thế 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 12 cho Chất trung gian 14. Hỗn hợp phản ứng cũng được làm nguội đến -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}Cl_2N_6O$, 400,06 m/z tìm được, 401,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 225: (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



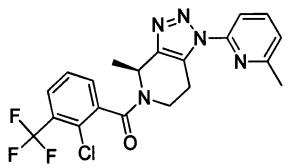
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159, bằng cách thay thế (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}Cl_2N_6O$, 402,08 m/z tìm được, 403,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 - 8,63 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 6,97 (m, 3H), 6,16 - 5,98 (m, 0,6H), 5,20 - 5,05 (m, 0,4H), 5,02 - 4,74 (m, 0,4H), 3,79 - 2,93 (m, 3,6H), 2,75 - 2,57 (m, 3H), 1,77 - 1,44 (m, 3H). Đã thu được dữ liệu sau đây về hợp chất tiêu đề: Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}Cl_2N_6O$, 402,1 m/z tìm được, 403,1 [M+H. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 - 8,57 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 6,97 (m, 3H), 6,16 - 5,98 (m, 0,6H), 5,20 - 5,05 (m, 0,4H), 5,02 - 4,74 (m, 0,4H), 3,79 - 2,93 (m, 3,6H), 2,75 - 2,57 (m, 3H), 1,77 - 1,44 (m, 3H).

Ví dụ 226: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 302 thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích là 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích là 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,11 m/z tìm được, 436,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,58 – 7,29 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,12 – 5,99 (m, 0,6H), 5,17 – 5,07 (m, 0,4H), 4,90 – 4,72 (m, 0,4H), 3,68 – 2,95 (m, 3,6H), 2,63 – 2,46 (m, 3H), 1,77 – 1,44 (m, 3H).

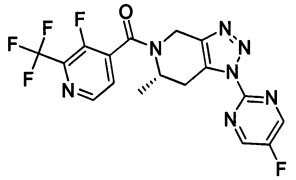
Ví dụ 227: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 302 thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và

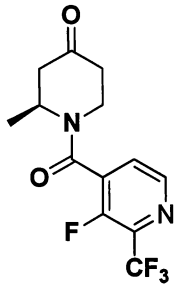
pha động 75 % CO_2, 25 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích là 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích là 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,36 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,11 m/z tìm được, 436,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,58 – 7,29 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,12 – 5,99 (m, 0,6H), 5,17 – 5,07 (m, 0,4H), 4,90 – 4,72 (m, 0,4H), 3,68 – 2,95 (m, 3,6H), 2,63 – 2,46 (m, 3H), 1,77 – 1,44 (m, 3H).

Ví dụ 228: (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



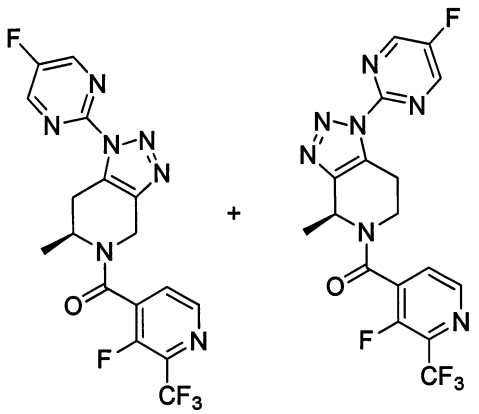
Hợp chất tiêu đề được điều chế như mô tả trong Ví dụ 65, bằng cách thay thế muối (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin- hyđroclorua (điều chế dưới dạng chất trung gian Bước 2 khi tổng hợp theo phương pháp II) trong Ví dụ 220 cho 1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin, axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic và thay thế bazơ Hunig (đương lượng 3,0) cho Et_3N. Giản đồ nhiễu xạ bột tia X cho hợp chất này được nêu trong Hình 2. Theo cách khác, hợp chất tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình sau đây:

Bước 1: (S)-1-(3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl)-2-metylpiperiđin-4-on



(S)-1-(3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl)-2-metylpiperiđin-4-on.: (S)-2-metylpiperiđin-4-on, muối TFA (108 g, 478 mmol, đương lượng 1,0) được cho lơ lửng trong DCM (1,4 L). Et_3N (265 mL, 1,9 mol, đương lượng 4,0) và 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl clorua (119 g, 526 mmol, đương lượng 1,1) được bổ sung lần lượt. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa với EtOAc. Dung dịch phần lọc được cô và cặn được hòa tan lại trong EtOAc (500 mL). Pha hữu cơ được rửa với dung dịch chứa nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối, làm khô với Na_2SO_4, và cô. Sản phẩm thô được tách từ EtOAc/hexan để tạo ra (S)-1-(3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl)-2-metylpiperiđin-4-on (103 g, 368 mmol, 77 %), được sử dụng mà không cần tinh chế gì thêm. MS = 305,1 (chế độ dương)

Bước 2: (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

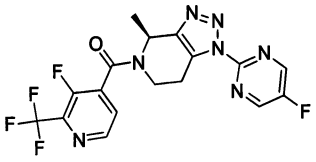


Trong bình ba cổ đáy tròn 5 L được trang bị khuấy cơ học, bẫy Dean-Stark, bình ngưng hồi lưu, và nhiệt kế trong, dung dịch chứa (S)-1-(3-flo-2-(triflometyl)isonicotinoyl)-2-metylpiperiđin-4-on, điều chế trong Bước 1 ở trên (100 g, 328 mmol, đương lượng 1,0) trong toluen (1,5 L), axit p-toluensulphonic (0,62 g, 3,29 mmol, đương lượng 0,01) được bổ sung lần lượt pyroliđin (33 mL, 394 mmol, đương lượng 1,2) và 2-aziđo-5-flopyrimiđin (59,4 g, 427 mmol, đương lượng 1,3). Hỗn hợp phản ứng được nung nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ rồi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch $NaHCO_3$ (55,2 g, 657 mmol, đương lượng 2,0) và dung dịch mCPBA (162 g, 657 mmol, đương lượng 2,0) trong EtOAC (~250 mL) được bổ sung lần lượt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, nước và EtOAc được bổ sung. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với Na_2SO_3 1M, dung dịch chứa nước $NaHCO_2$ bão hòa, và nước muối, làm khô với Na_2SO_4, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế qua phép sắc ký trên cột để tạo ra hỗn hợp của (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon theo tỷ lệ 10:1 (97 gram).

Bước 3: (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

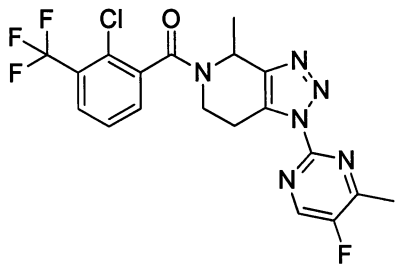
Việc tinh chế HPLC của hỗn hợp từ Bước 2 được thực hiện bằng sắc ký SFC đối xứng (achiral SFC) (Pha tĩnh: Chiralcel OD-H 5 μm 250x30 mm), (Pha động:: 75 % CO_2, 25 % MeOH) để tạo ra (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon tinh khiết (73 gram, 172 mmol, 52 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}F_5N_7O$, 425,1 m/z tìm được, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 – 8,69 (m, 2H), 8,68 – 8,57 (m, 1H), 7,71 – 7,49 (m, 1H), 5,90 – 5,68 (d, J = 16,4 Hz, 0,5H), 5,66 – 5,54 (m, 0,5H), 4,76 – 4,58 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 4,58 – 4,48 (m, 0,5H), 4,45 – 4,33 (m, 0,5H), 4,20 – 4,09 (m, 0,5H), 3,56 – 3,12 (m, 2H), 1,48 – 1,18 (m, 3H).

Ví dụ 229: (S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



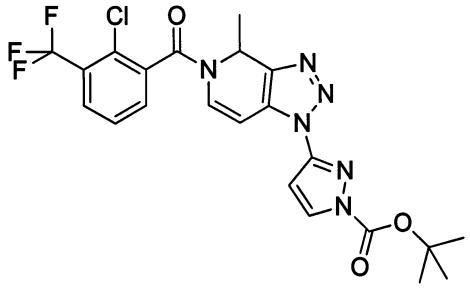
Hợp chất tiêu đề được điều chế như mô tả trong Ví dụ 65, bằng cách thay thế muối (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin- hyđroclorua (điều chế từ chất đồng phân phụ thu được trong Bước 1 khi tổng hợp Ví dụ 220 theo phương pháp II bằng những điều kiện mô tả trong Bước 2, Phương pháp II trong Ví dụ 220) cho 1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin, axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic và thay thế bazơ Hunig (đương lượng 3,0) cho Et_3N. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{12}F_5N_7O$, 425,1 m/z tìm được, 426,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 230: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



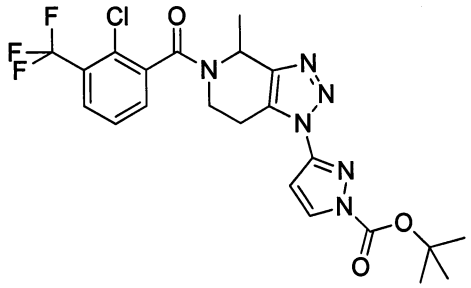
Hợp chất trong Ví dụ 230 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11 bằng cách thay thế Chất trung gian 51 và MeMgBr dư trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,09; m/z tìm được, 455,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 231: tert-butyl 3-(5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-4-metyl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



Đã được thực hiện theo cách tương tự như hợp chất ở Ví dụ 11, Bước A bằng cách thay thế Chất trung gian 49 cho Chất trung gian 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{20}ClF_3N_6O_3$, 508,88; m/z tìm được, 509,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); 8,14 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 1H), 7,68 - 7,40 (m, 2H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 6,59 - 6,47 (m, 1H), 6,39 - 6,23 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,73 - 1,55 (m, 12H).

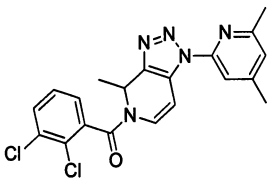
Chất trung gian 232: tert-Butyl 3-(5-(2-clo-3-(triflometyl)benzoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



Dung dịch tert-butyl 3-(5-(2-cloro-3-(triflometyl)benzoyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)-1H-pyrazol-1-carboxyl (34 mg, 0,07 mmol) trong MeOH 92,5 ml) đã được xử lý với Pd/cacbon (5 % trọng lượng, 14 mg) và đặt dưới áp suất 1 atm H_2 và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được lọc và cô và sản phẩm thô được tinh chế trên 16 g SiO_2 với EtOAc 0–

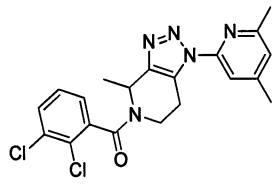
40 %/hexan. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}ClF_3N_6O_3$, 510,90; m/z tìm được, 511,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian I: (2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 12 cho Chất trung gian 14. Hỗn hợp phản ứng cũng được làm lạnh xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O$, 413,08 m/z tìm được, 414,10 $[M+H]^+$.

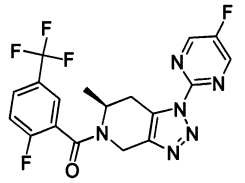
Ví dụ 231: (2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ C bằng cách thay thế (2,3-điclophenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{19}Cl_2N_5O$, 415,1 m/z tìm được, 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 - 7,67 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,11 - 5,96 (m,

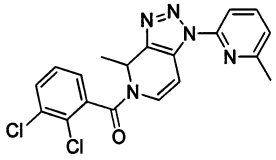
0,6H), 5,21 - 5,04 (m, 0,4H), 4,98 - 4,70 (m, 0,4H), 3,69 - 2,94 (m, 3,6H), 2,59 - 2,39 (m, 6H), 1,77 - 1,40 (m, 3H).

Ví dụ 232: (S*)-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



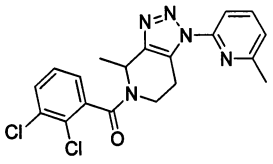
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,1, m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian J (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



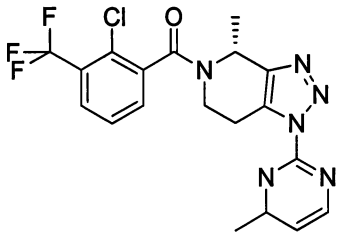
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 14 cho Chất trung gian 12. Hỗn hợp phản ứng cũng được làm lạnh xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}Cl_2N_5O$, 399,07 m/z tìm được, 400,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 233: (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



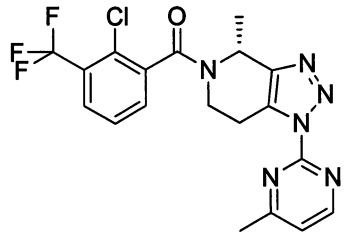
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ C bằng cách thay thế (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$, 401,1 m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 – 7,87 (m, 1H), 7,85 –, 7,71 (m, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 1H), 7,39 – 6,99 (m, 3H), 6,17 – 5,95 (m, 0,6H), 5,17 – 5,04 (m, 0,4H), 5,00 – 4,67 (m, 0,4H), 3,79 – 2,94 (m, 3,6H), 2,70 – 2,42 (m, 3H), 1,83 – 1,41 (m, 3H).

Ví dụ 234: (4R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R)-4-metyl-1-(6-metyl-1,6-đihyđropyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



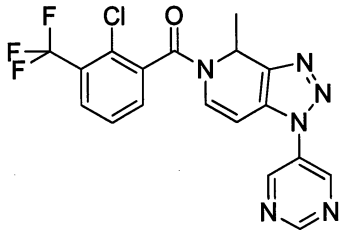
Dung dịch (4R*)-5-{[2-2hloro-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrimiđin-2-yl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (45 mg, 0,11 mmol) trong THF đã được làm lạnh xuống -30 °C và được xử lý với MeMgBr 2,0 trong THF (0,04 ml, 0,12 ml) và phản ứng được làm ấm đến 0 °C và được pha loãng với EtOAc và được rửa với nước. Dung dịch EtOAc được làm khô và cô và được tinh chế trên 4 g SiO_2 với EtOAc 0-40 %/DCM. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O$, 438,12; m/z tìm được, 439,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 235: (4R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Dung dịch (4R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R)-4-metyl-1-(6-metyl-1,6-đihyđropyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (41 mg, 0,9 mmol) trong DCM đã được xử lý với DDQ (50 mg, 0,21 mmol). Sau 2 phút, phản ứng đã hoàn tất và phản ứng thô đã được áp dụng trực tiếp cho cột SiO2 12 g và được tách rửa với NH_3 0-4 % MeOH/DCM để mang đến sản phẩm mong muốn (24 mg, 59 %) Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,10; m/z tìm được, 437,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 0,5H), 8,69 - 8,64 (m, 0,5H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,58 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 0,3H), 7,25 - 7,20 (m, 0,7H), 6,13 - 6,02 (m, 0,5H), 5,16 - 5,10 (m, 0,4H), 4,92 - 4,85 (m, 0,1H), 4,80 - 4,75 (m, 0,3H), 3,67 - 3,11 (m, 3,3H), 3,07 - 2,95 (m, 0,4H), 2,68 – 2,67 (m, 1,3H), 2,65 (s, 0,6H), 2,63 (s, 1H), 1,72 (d, J = 6,9 Hz, 0,9H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 0,6H), 1,58 (d, J = 7,1 Hz, 0,5H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 0,9H).

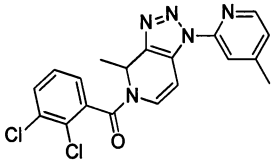
Ví dụ 236: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72 bằng cách thay thế 5-aminopyrimiđin cho 2-aminopyrazin trong quá trình tổng hợp 1-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho

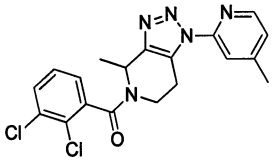
$C_{18}H_{12}ClF_3N_6O$, 420,07; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 9,16 - 9,02 (m, 2H), 7,85 (ddd, J = 7,7, 3,5, 1,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,44 (m, 2H), 6,43 - 6,30 (m, 2H), 5,85 - 5,74 (m, 1H), 1,66 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

Chất trung gian K: (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 14 cho Chất trung gian 12. Hỗn hợp phản ứng cũng được làm lạnh xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}Cl_2N_5O$, 399,07; m/z tìm được 400,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 237: (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

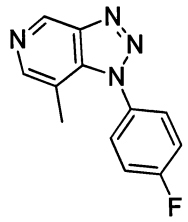


Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$, 401,08, m/z tìm được, 402,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 - 8,24 (m, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 1H),

7,40 - 6,98 (m, 3H), 6,17 - 5,92 (m, 0,6H), 5,15 - 5,04 (m, 0,4H), 5,00 - 4,74 (m, 0,4H), 3,68 - 2,95 (m, 3,6H), 2,52 - 2,38 (m, 3H), 1,75 - 1,41 (m, 3H). Đã thu được dữ liệu sau đây về hợp chất tiêu đề: Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$, 401,1 ; m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 - 8,19 (m, 1H), 8,05 - 7,88 (m, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 1H), 7,40 - 6,98 (m, 3H), 6,17 - 5,92 (m, 0,6H), 5,15 - 5,04 (m, 0,4H), 5,00 - 4,74 (m, 0,4H), 3,75 - 2,92 (m, 3,6H), 2,58 - 2,37 (m, 3H), 1,82 - 1,39 (m, 3H).

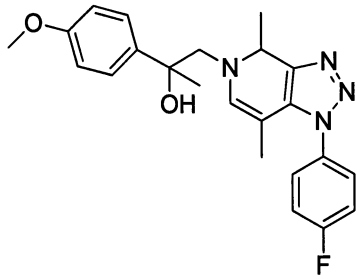
Ví dụ 238: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-fluorophenyl)-4,7-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.

Bước 1: 1-(4-flophenyl)-7-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



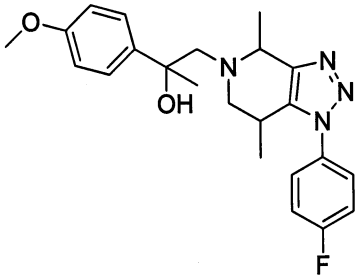
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 17, Bước 1 qua Chất trung gian 19, Bước 3 bằng cách thay thế 4-clo-3-metyl-5-nitro-pyriđin cho 4-clo-3-nitropyriđin và thay thế 4-floanilin cho 2-aminopyriđin trong quá trình tổng hợp Chất trung gian 17, Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{12}H_9FN_4$, 228,1; m/z tìm được, 229,1 $[M+H]^+$.

Bước 2: 1-(1-(4-flophenyl)-4,7-đimetyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)-2-(4-metoxyphenol)propan-2-ol.



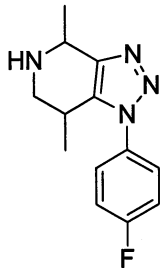
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 72 bằng cách thay thế 2-bromo-4'-metoxyaxetophenon cho 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{25}FN_4O_2$, 408,2; m/z tìm được, 409,18 $[M+H]^+$.

Bước 3: 1-(1-(4-flophenyl)-4,7-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)-2-(4-metoxyphenol)propan-2-ol.



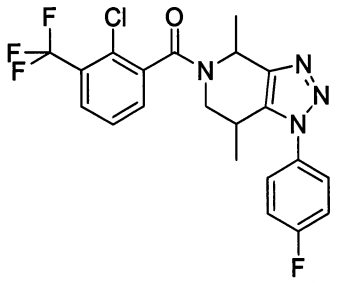
Dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 238, Bước 2 (200 mg, 0,49 mmol) trong MeOH (2 mL) đã được bổ sung Pd/C (52 mg, 0,049 mmol) và amoni format (93 mg, 1,45 mmol). Bình phản ứng được đóng kín và được nung nóng 80 °C trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và được tinh chế trên silica gel với NH_3 0-2 % trong $MeOH/CH_2Cl_2$ để tạo ra hợp chất tiêu đề (93 mg, 46 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, 410,2; m/z tìm được, 411,20 $[M+H]^+$.

Bước 4: 1-(4-flophenyl)-4,7-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



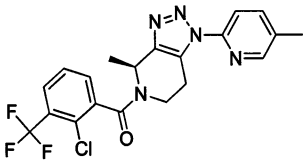
Sản phẩm của Ví dụ 238, Bước 3 (90 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCL trong đioxan (4M, 2 mL). Phản ứng được nung nóng tại 90 °C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề (50 mg, 92 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{13}H_{15}FN_4$, 246,10; m/z tìm được, 247,16 $[M+H]^+$.

Bước 5: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-fluorophenyl)-4,7-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 63, Bước 5 bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 238, Bước 4 cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế DIPEA cho TEA. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O$, 452,1; m/z tìm được, 453,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 239: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

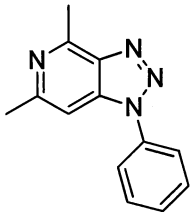


Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 301 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm 250x21,1 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng WHELK O1 (S,S)

(250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 5,70 phút). Sau khi tinh chế Chiral SFC, tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan đã được thực hiện. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1 m/z tìm được, 435,7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 - 8,16 (m, 1H), 8,12 - 7,94 (m, 1H), 7,85 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,28 (m, 2H), 6,16 - 5,96 (m, 0,6H), 5,20 - 5,05 (m, 0,4H), 4,93 - 4,68 (m, 0,4H), 3,66 - 2,96 (m, 3,6H), 2,59 - 2,28 (m, 3H), 1,82 - 1,44 (m, 3H).

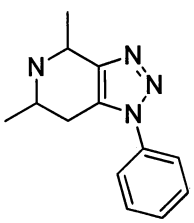
Ví dụ 240: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,6-đimetyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1: 4,6-đimetyl-1-phenyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



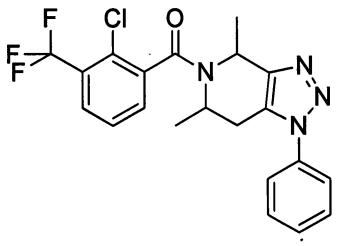
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 17, Bước 1 qua Chất trung gian 19, Bước 3. Trong quá trình tổng hợp Chất trung gian 17, Bước 1 $Pd(OAc)_2$ và BINAP được loại bỏ và các thay thế này được thực hiện: 4-clo-2,6-đimetyl-3-nitropyriđin thay cho 4-clo-3-nitropyriđin, anilin thay cho 2-aminopyriđin, NaH thay cho K_2CO_3, và THF thay cho toluen, và phản ứng được thực hiện trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{13}H_{12}N_4$, 224,1; m/z tìm được, 225,1 $[M+H]^+$.

Bước 2: 4,6-đimetyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin



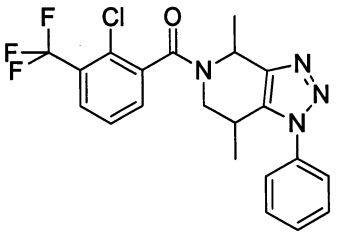
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 68, Bước D bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 240, Bước 1 cho 6-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{13}H_{16}N_4$, 228,1; m/z tìm được, 229,1 $[M+H]^+$.

Bước 3: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,6-đimetyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 63, Bước 5 bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 238, Bước 4 cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{18}ClF_3N_4O$, 434,1; m/z tìm được, 435,1 $[M+H]^+$.

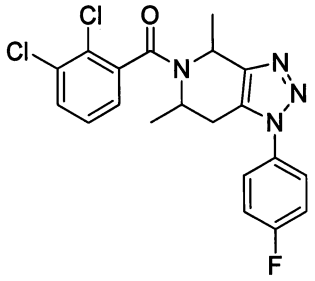
Ví dụ 241: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,7-đimetyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 238 bằng cách thay thế anilin cho 4-floanilin trong Bước 1, axetyl clorua cho 2-bromo-4'-metoxyaxetophenon trong Bước 2 và HCl (12N) trong $MeOH/H_2O$ (3:1) cho HCl

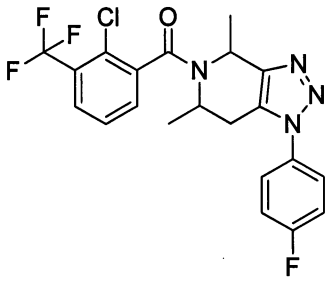
(4N trong đioxan) trong MeOH trong Bước 4. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{18}ClF_3N_4O$, 434,1; m/z tìm được, 435,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 242: (2,3-điclophenyl)(1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 240 bằng cách thay thế 4-floanilin cho anilin trong quá trình tổng hợp của ví dụ 240, bước 1 và thay thế 2,3-điclobenzoyl clorua cho 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong quá trình tổng hợp của Ví dụ 240, Bước 3. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}Cl_2FN_4O$, 418,1; m/z tìm được, 419,0 $[M+H]^+$.

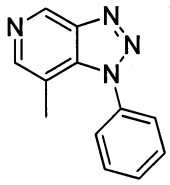
Ví dụ 243: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-fluorophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 240 bằng cách thay thế 4-floanilin cho anilin trong quá trình tổng hợp của ví dụ 240, bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O$, 452,1; m/z tìm được, 453,2 $[M+H]^+$.

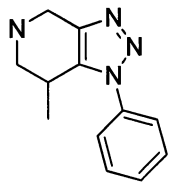
Ví dụ 244: (2,3-điclophenyl)(7-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1: 7-metyl-1-phenyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



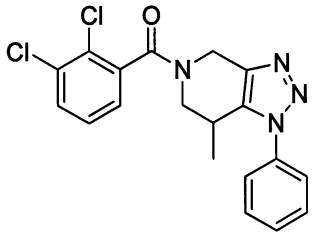
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 17, Bước 1 qua Chất trung gian 19, Bước 3 bằng cách thay thế 4-clo-3-metyl-5-nitro-pyriđin cho 4-clo-3-nitropyriđin và thay thế anilin cho 2-aminopyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{12}H_{10}N_4$, 210,1; m/z tìm được, 225,1 $[M+H]^+$.

Bước 2: 7-metyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



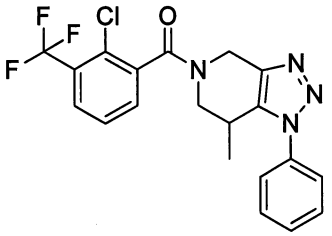
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 68, Bước D bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 244, Bước 1 cho 6-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{12}H_{14}N$, 214,1; m/z tìm được, 215,1 $[M+H]^+$.

Bước 3: (2,3-điclophenyl)(7-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



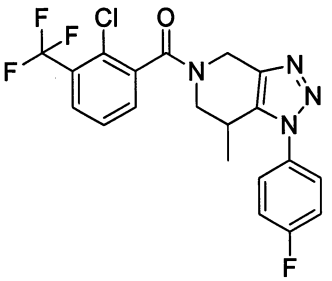
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 63, Bước 5 bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 244, Bước 2 cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin, 2,3-điclobenzoyl clorua cho 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua và thay thế DIPEA cho TEA. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 245: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 244 bằng cách thay thế 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua cho 2,3-điclobenzoyl clorua trong bước cuối cùng. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,1; m/z tìm được, 421,2 $[M+H]^+$.

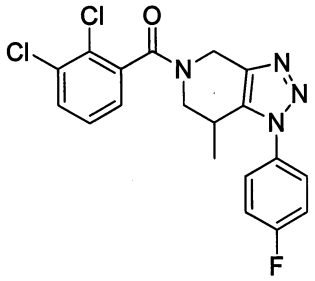
Ví dụ 246: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-flophenyl)-7-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 244 bằng cách thay thế 4-floanilin cho anilin trong Ví dụ 244, Bước 1 và 2-clo-3-

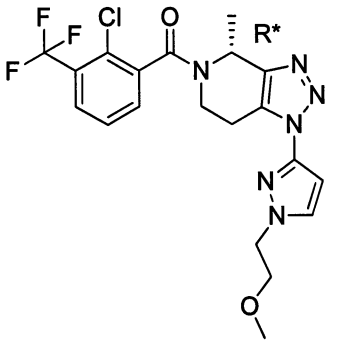
(triflometyl)benzoyl clorua cho 2, 3-điclobenzoyl clorua trong Bước 3. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_4N_4O$, 438,1; m/z tìm được, 439,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 247: (2,3-điclophenyl)(1-(4-flophenyl)-7-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 244 bằng cách thay thế 4-floanilin cho anilin trong Ví dụ 244, Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}Cl_2FN_4O$, 404,1; m/z tìm được, 405,2 $[M+H]^+$.

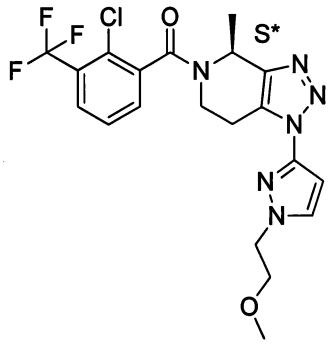
Ví dụ 248: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hỗn hợp raxemic của hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 162 bằng cách thay thế ete 2-bromoetyl metyl cho 1-bromo-2-floetan trong Ví dụ 162, Bước 2. Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách tinh chế chiral SFC hỗn hợp raxemic (Chiralpak AD-H 5 µm 250x20 mm) bằng cách sử dụng pha động 80 % CO_2 và 20 % EtOH để thu được hợp chất tiêu đề. Độ tinh khiết của chất đồng phân

đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 4,66 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O_2$, 468,1; m/z tìm được, 469,1 $[M+H]^+$.

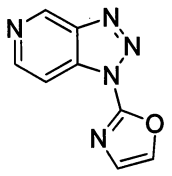
Ví dụ 249: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hỗn hợp raxemic của hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 162 bằng cách thay thế ete 2-bromoetyl metyl cho 1-bromo-2-floetan trong Ví dụ 162, Bước 2. Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách tinh chế chiral SFC hỗn hợp raxemic (Chirapak AD-H 5 µm 250x20 mm) bằng cách sử dụng pha động 80 % CO_2 và 20 % EtOH để thu được hợp chất tiêu đề. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 6,61 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O_2$, 468,1; m/z tìm được, 469,1 $[M+H]^+$.

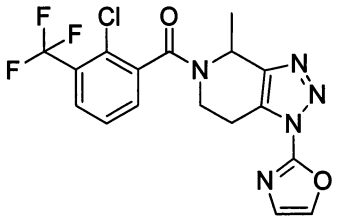
Ví dụ 250: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(oxazol-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1: 2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-1-yl)oxazol.



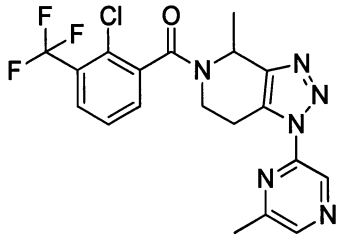
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 17, Bước 1 qua Chất trung gian 19, Bước 3. Trong quá trình tổng hợp Chất trung gian 17, Bước 1 $Pd(OAc)_2$ và BINAP được loại bỏ và các thay thế này được thực hiện: thay thế 2-aminooxazol cho 2-aminopyriđin, NaOtBu cho K_2CO_3, và rượu tert-amyl cho toluen, phản ứng được thực hiện trong 0,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_8H_5N_5O$, 187,0; m/z tìm được, 188,1 $[M+H]^+$.

Bước 2: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(oxazol-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 73 bằng cách sử dụng sản phẩm của Ví dụ 250, Bước 1 làm nguyên liệu khởi đầu. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O_2$, 411,1; m/z tìm được, 412,1 $[M+H]^+$.

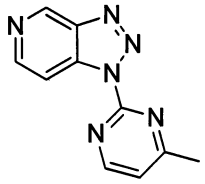
Ví dụ 251: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng quy trình đã mô tả để tổng hợp hợp chất trong Ví dụ 73. Nguyên liệu khởi đầu thu được theo cách tương tự như Chất trung gian 20, Bước 4 bằng cách thay thế 2-amino-6-metylpyraizin cho 2-aminopyriđin, Xantphos cho BINAP, Cs_2CO_3 cho K_2CO_3 và đioxan cho toluen trong quá trình tổng hợp Chất trung gian 17, Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,1; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$.

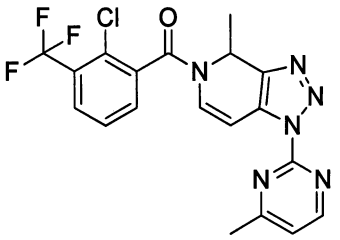
Ví dụ 252: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1: 1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



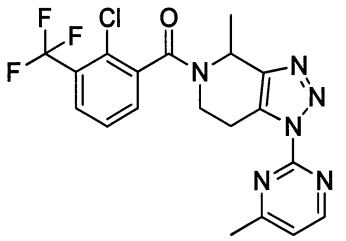
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 17, Bước 1 qua Chất trung gian 19, Bước 3. Trong quá trình tổng hợp Chất trung gian 17, Bước 1, các thay thế này được thực hiện: thay thế 4-metylpyrimiđin-2-amin cho 2-aminopyriđin, Cs_2CO_3 cho K_2CO_3 và đioxan cho toluen, phản ứng được thực hiện trong 0,5 giờ tại nhiệt độ phòng. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_8N_6$, 212,1; m/z tìm được, 213,1 $[M+H]^+$.

Bước 2: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



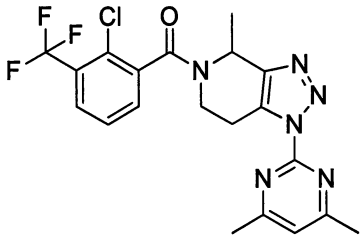
Huyền phù của sản phẩm của Ví dụ 252, Bước 1 (200 mg, 0,94 mmol) trong THF (30 mL) được làm lạnh xuống -78 °C đã được bổ sung Chất trung gian 12 (251 mg, 1,04 mmol). Sau đó bổ sung trimetylsilyl triflometansulfonat (0,188 mL, 1,04 mmol) và phản ứng được khuấy tại -78 °C trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được xử lý với MeMgBr (dung dịch 3,0 M trong Et_2O, 0,94 mL, 2,83 mmol) và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt với NH_4Cl và được tách chiết với EtOAc, được làm khô với $MgSO_4$ và được cô. Cặn được tinh chế bởi phép sắc ký trên silica gel (MeOH 0-5 %/DCM) để mang đến sản phẩm mong muốn (66 mg, 16 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}ClF_3N_6O$, 434,1; m/z tìm được, 435,1 $[M+H]^+$.

Bước 3: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



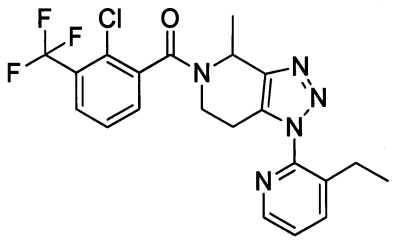
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 73 bằng cách thay thế sản phẩm của Ví dụ 252, Bước 2 cho 5-{[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]cacbonyl}-4-metyl-1-pyrazin-2-yl-4,5-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,1; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 253: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



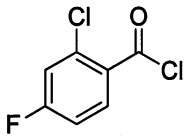
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế 4,6-đimetylpyrimiđin-2-amin cho 4-metylpyrimiđin-2-amin trong Bước 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{18}ClF_3N_6O$, 450,1; m/z tìm được, 451,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 254: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-đimetylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



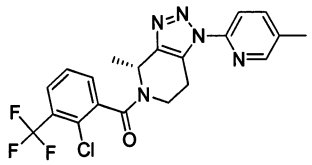
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế 3-etylpyriđin-2-amin cho 4-metylpyrimiđin-2-amin trong Bước 1 và triisopropylsilyl triflometansulfonat cho trimetylsilyl triflometansulfonat trong Bước 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O$, 449,1; m/z tìm được, 450,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 - 8,34 (m, 1H), 7,89 - 7,68 (m, 2H), 7,63 - 7,34 (m, 3H), 6,18 - 6,04 (m, 0,5H), 5,18 - 5,04 (m, 0,4H), 5,00 - 4,71 (m, 0,4H), 3,64 – 2,65 (m, 4,7H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,25 - 1,11 (m, 4H).

Chất trung gian 234: 2-clo-4-flobenzoyl clorua



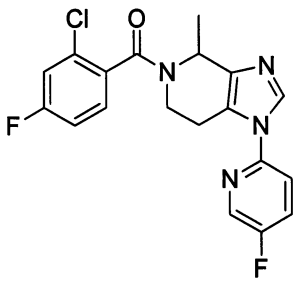
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 12 bằng cách thay thế axit 2-clo-4-flobenzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic.

Ví dụ 255: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



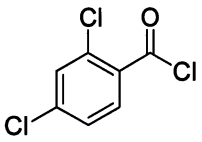
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 301 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm 250x21,1 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % MeOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,80 phút). Sau khi tinh chế Chiral SFC, tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan đã được thực hiện. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1 m/z tìm được, 435,7 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ8,41 – 8,16 (m, 1H), 8,12 – 7,94 (m, 1H), 7,85 – 7,64 (m, 2H), 7,63 – 7,28 (m, 2H), 6,16 – 5,96 (m, 0,6H), 5,20 – 5,05 (m, 0,4H), 4,93 – 4,68 (m, 0,4H), 3,66 – 2,96 (m, 3,6H), 2,59 – 2,28 (m, 3H), 1,82 – 1,44 (m, 3H).

Ví dụ 256: (2-clo-4-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



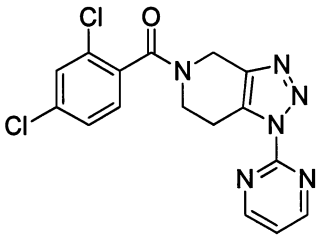
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 11 bằng cách thay thế Chất trung gian 234 cho Chất trung gian 12 trong Bước A cũng như bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (đương lượng 1) cho Bước A. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 – 8,30 (m, 1H), 8,13 – 7,87 (m, 1H), 7,66 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,00 (m, 4H), 5,83 – 5,73 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 5,14 – 4,46 (m, 1H), 3,66 – 3,24 (m, 1H), 3,24 – 2,64 (m, 3H), 1,72 – 1,51 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_2N_4O$, 388,1; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 235: 2,4-điclobenzoyl clorua



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 12 bằng cách thay thế axit 2,4-điclobenzoic cho axit 2-clo-3-(triflometyl)benzoic.

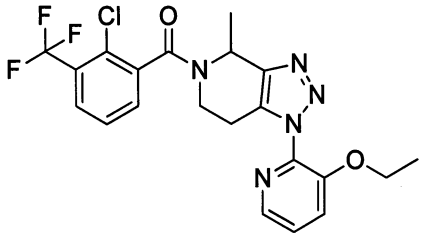
Ví dụ 257: (2,4-điclophenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 63, Bước 5 bằng cách thay Chất trung gian 50 cho 1-(pyriđin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 235 cho 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{12}Cl_2N_6O$, 374,0; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 - 8,77 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 2H), 7,63 - 7,10 (m, 6H), 5,43 - 5,24 (s, 0,5H), 5,24 - 4,90 (m,

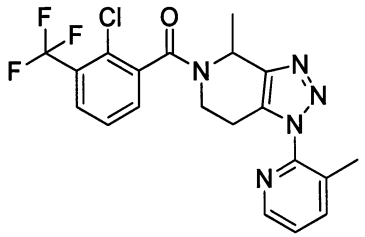
1H), 4,71 - 4,29 (m, 1H), 4,33 - 3,94 (m, 1H), 3,68 - 3,40 (m, 2H), 3,39 - 3,12 (m, 1H).

Ví dụ 258: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế 3-etoxypyriđin-2-amin cho 4-metylpyrimiđin-2-amin trong Bước 1 và triisopropylsilyl triflometansulfonat cho trimetylsilyl triflometansulfonat trong Bước 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O_2$, 465.1; m/z tìm được, 466,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 - 8,13 (m, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,39 (m, 4H), 6,24 - 6,01 (m, 0,5H), 5,16 - 4,98 (m, 0,5H), 4,96 - 4,71 (m, 0,5H), 4,22 - 4,00 (m, 2H), 3,64 - 3,45 (m, 0,7H), 3,40 - 2,96 (m, 1,5H), 2,82 - 2,59 (m, 1,3H), 1,75-1,66 (m, 1,5H), 1,59-1,47 (m, 1,5H), 1,44 - 1,29 (m, 3H).

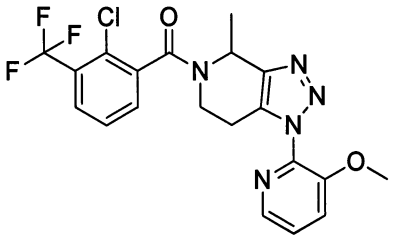
Ví dụ 259: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế 3-metylpyriđin-2-amin cho 4-metylpyrimiđin-2-amin trong Bước 1 và

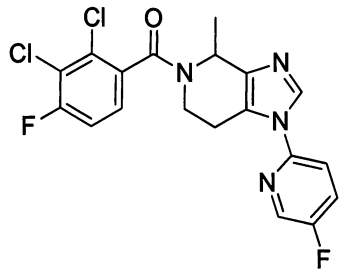
triisopropylsilyl triflometansulfonat cho trimetylsilyl triflometansulfonat trong Bước 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z tìm được, 436,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,49 - 8,28 (m, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,59 - 7,40 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 6,16 - 6,01 (m, 0,6H), 5,15 - 5,04 (m, 0,4H), 4,95 - 4,72 (m, 0,4H), 3,64 - 3,33 (m, 1,2H), 3,29 - 2,81 (m, 2,4H), 2,54 - 2,39 (m, 3H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 1H).

Ví dụ 260: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-metoxypyridin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



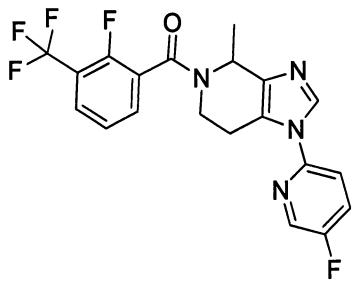
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế 3-metoxypyriđin-2-amin cho 4-metylpyrimiđin-2-amin trong Bước 1 và triisopropylsilyl triflometansulfonat cho trimetylsilyl triflometansulfonat trong Bước 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2$, 451,1; m/z tìm được, 436,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,12 (m, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,59 - 7,33 (m, 4H), 6,22 - 5,99 (m, 0,5H), 5,14 - 5,01 (m, 0,4H), 4,96-4,74 (m, 0,4H), 3,99 - 3,81 (m, 3H), 3,61 - 3,31 (m, 1,1H), 3,29 - 2,97 (m, 1,1H), 2,84 - 2,59 (m, 1,5H), 1,76-1,66 (m, 1,5H), 1,60-1,44 (m, 1,5H).

Ví dụ 261: (2,3-điclo-4-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imidazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



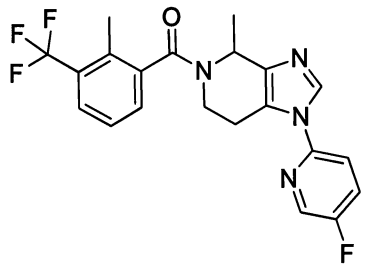
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế Chất trung gian 1 cho sản phẩm của Ví dụ 252, Bước 1, 2,3-điclo-4-flobenzoyl clorua cho Chất trung gian 12 và loại trừ trimetylsilyl triflometansulfonat trong Bước 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{14}Cl_2F_2N_4O$, 422,1; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8,42 – 8,29 (m, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,25 – 7,05 (m, 2H), 5,87 – 5,40 (m, 1H), 5,08 – 3,80 (m, 2H), 3,71 – 2,69 (m, 3H), 1,83 – 1,29 (m, 3H)

Ví dụ 262: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế Chất trung gian 1 cho sản phẩm của Ví dụ 252, Bước 1, 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua cho Chất trung gian 12 và loại trừ trimetylsilyl triflometansulfonat trong Bước 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{15}F_5N_4O$, 422,1; m/z tìm được, 423,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 – 8,32 (m, 1H), 7,98 – 7,83 (m, 1H), 7,74 – 7,54 (m, 3H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 5,87 – 5,48 (m, 1H), 5,09 – 4,55 (m, 1H), 4,41 – 3,57 (m, 1H), 3,29 – 2,69 (m, 2H), 2,16 – 1,35 (m, 3H).

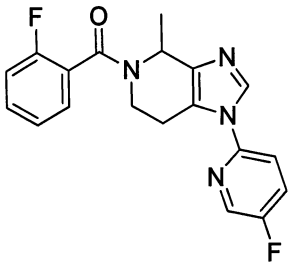
Ví dụ 263: (1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế Chất trung gian 1 cho sản phẩm của Ví dụ 252, Bước 1, 2-metyl-3-(triflometyl)benzoyl clorua cho Chất trung gian 12 và loại trừ trimetylsilyl triflometansulfonat trong Bước 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{18}F_4N_4O$, 418,1; m/z tìm được, 419,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 – 8,26 (m, 1H), 8,07 – 7,77 (m, 1H), 7,77 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,32 (m, 3H), 5,17 – 4,03 (s, 1H), 3,74 – 2,66 (m, 3H), 2,33 – 1,89 (m, 2H), 1,63 – 1,09 (m, 5H).

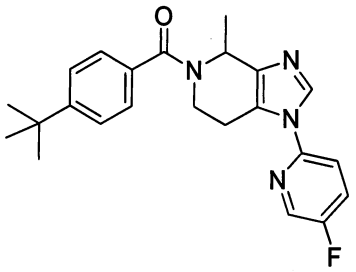
Ví dụ 264: (2-flophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

Bước 1:



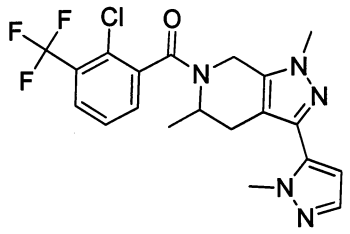
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}F_2N_4O$, 354,1; m/z tìm được, 355,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 265: (4-(tert-butyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



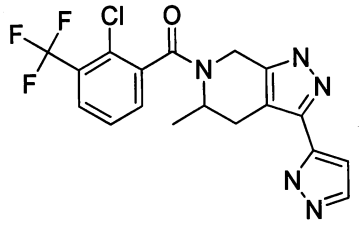
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 252 bằng cách thay thế Chất trung gian 1 cho sản phẩm của Ví dụ 252, Bước 1, 4-(tert-butyl)benzoyl clorua cho Chất trung gian 12 và loại trừ trimetylsilyl triflometansulfonat trong Bước 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{25}FN_4O$, 392,2; m/z tìm được, 393,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 – 8,17 (s, 1H), 8,07 – 7,78 (s, 1H), 7,70 – 7,27 (m, 6H), 5,05 – 4,58 (s, 1H), 3,43 – 2,73 (m, 3H), 1,67 – 1,46 (s, 4H), 1,43 – 1,17 (m, 9H).

Ví dụ 266: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1,5-đimetyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



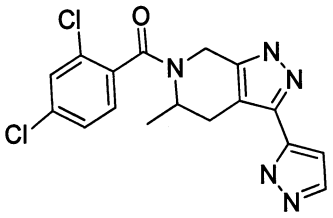
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2,3, 1,7 Hz, 1H), 5,61 (ddd, J = 21,5, 16,8, 1,2 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 5H), 3,73 (s, 6H), 2,89 - 2,71 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{19}ClF_3N_5O$, 437,1; m/z tìm được, 438,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 267: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(5-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



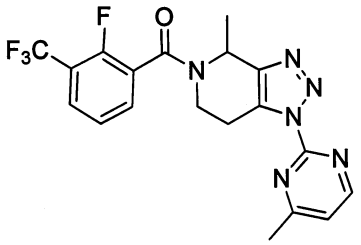
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 6,58 - 6,34 (m, 1H), 6,09 - 5,83 (m, 1H), 5,59 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 8,9 Hz, 0,29H), 4,04 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,89 (s, 0,36H), 2,82 - 2,55 (m, 3H), 1,35 (dd, J = 6,8, 4,8 Hz, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_3N_5O$, 409,1; m/z tìm được, 410,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 268: (2,4-điclophenyl)(5-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



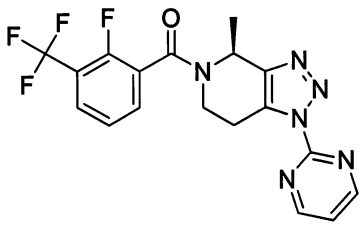
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1.6H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,5 Hz, 0,5H), 6,44 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 0,82H), 6,05 (dd, J = 39,7, 17,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 0,5H), 4,41 - 4,21 (m, 1,5H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 15,1, 5,7 Hz, 1H), 2,79 - 2,45 (m, 0,5H), 1,38 - 1,25 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{15}Cl_2N_5O$, 375,1; m/z tìm được, 376,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 269: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



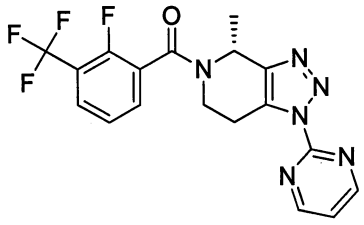
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,1; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 270: (S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}F_4N_6O$, 406,1; m/z tìm được, 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 271: (R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

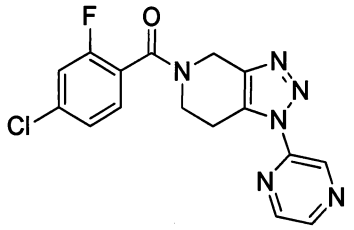


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 2H), 7,82 – 7,46 (m, 2H), 7,47 – 7,29 (m, 2H), 5,09 (dd, J = 13,0, 5,2 Hz, 0,59H), 4,92 (d, J = 6,7 Hz, 0,60H),

3,73 (t, J = 7,4 Hz, 0,73H), 3,60 – 3,04 (m, 3,46H), 1,70 (d, J = 6,7 Hz, 1,82H), 1,26 (s, 1,55H).

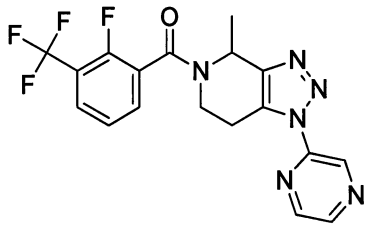
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}F_4N_6O$, 406,1; m/z tìm được, 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 272: (4-clo-2-flophenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



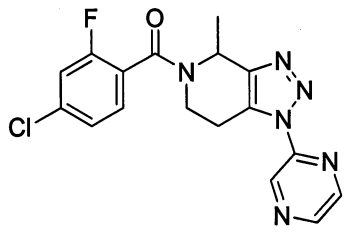
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,52 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 6,0, 2,5 Hz, 1H), 8,56 - 8,37 (m, 1H), 7,39 (dt, J = 15,8, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,3, 1,9 Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,48 - 3,13 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{12}ClFN_6O$, 358,1; m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 273: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



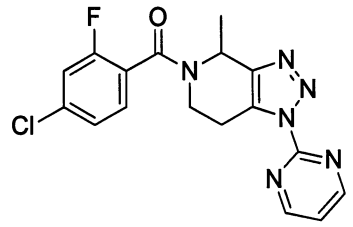
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,63 - 9,39 (m, 1H), 8,73 - 8,60 (m, 1H), 8,55 - 8,39 (m, 1H), 7,81 - 7,31 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 5,17 - 4,84 (m, 1H), 3,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,60 - 3,03 (m, 3H), 1,70 (d, J = 6,7 Hz, 2H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}F_4N_6O$, 406,1; m/z tìm được, 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 274: (4-clo-2-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



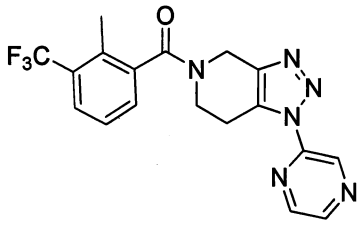
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,59 - 9,45 (m, 1H), 8,73 - 8,57 (m, 1H), 8,53 - 8,39 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,54 - 3,28 (m, 2H), 3,23 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClFN_6O$, 372,1; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 275: (4-clo-2-flophenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



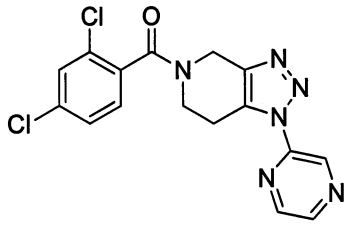
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 2H), 7,39 (q, J = 4,7 Hz, 1,66H), 7,25-7,10(m, 1,6H), 6,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,15 - 4,90 (m, 1H), 3,78 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,05 (m, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 1,6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClFN_6O$, 372,1; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 276: (2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



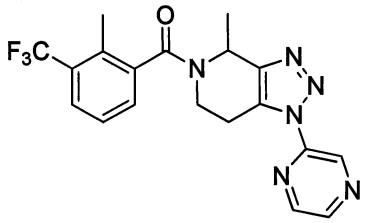
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,64 - 9,44 (m, 1H), 8,66 (ddd, J = 11,5, 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,46 (ddd, J = 33,8, 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 5,41 - 5,18 (m, 0,70H), 5,05 - 4,87 (m, 0,63H), 4,50 (d, J = 1,4 Hz, 1,2H), 4,38 - 3,96 (m, 1H), 3,71 - 3,09 (m, 3H), 2,41 (dd, J = 39,2, 1,7 Hz, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_6O$, 388,1; m/z tìm được, 389,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 277: (2,4-điclophenyl)(1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



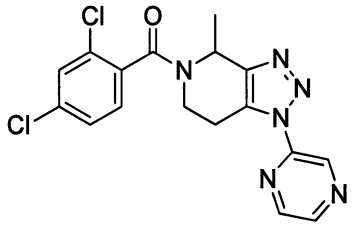
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 - 9,38 (m, 1H), 8,65 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 8,46 (ddd, J = 29,7, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 5,24 - 4,91 (m, 1H), 4,71 - 4,39 (m, 1H), 4,37 - 3,96 (m, 1,3H), 3,59 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3,51 - 3,08 (m, 1,86H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{12}Cl_2N_6O$, 374,1; m/z tìm được, 375,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 278: (4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



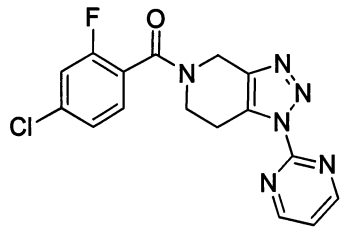
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 - 9,46 (m, 1H), 8,74 - 8,58 (m, 1H), 8,54 - 8,36 (m, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 2H), 6,19 - 6,03 (m, 0.71H), 5,23 - 4,71 (m, 1,49H), 3,75 - 2,94 (m, 3H), 2,58 - 2,38 (m, 2H), 2,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 1,66H), 1,53 - 1,43 (m, 1,32H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_6O$, 402,1; m/z tìm được, 403,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 279: (2,4-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



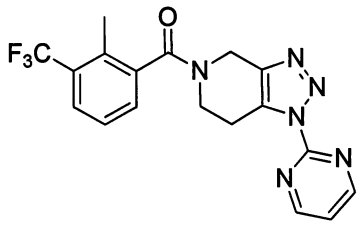
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 - 9,45 (m, 1H), 8,72 - 8,59 (m, 0,81H), 8,50 (s, 0,39H), 8,41 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 0,44H), 7,60 - 7,28 (m, 3H), 6,06 (d, J = 6,8 Hz, 0,56H), 5,14-4,80 (m, 1,23H), 3,74 - 2,83 (m, 3,62H), 1,77 - 1,64 (m, 1,36H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}Cl_2N_6O$, 388,1; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 280: (4-clo-2-flophenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 - 8,74 (m, 2H), 7,57 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,11 (m, 2,5H), 5,47 - 4,95 (m,.088H), 4,66 (s, 1,31H), 3,66 (s, 1H), 3,51 - 3,19 (m, 2H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{12}ClFN_6O$, 358,1; m/z tìm được, 359,1 $[M+H]^+$.

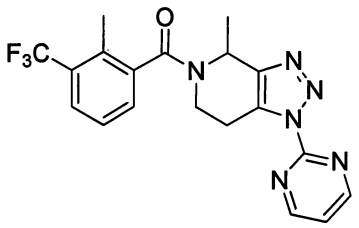
Ví dụ 281: (2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)(1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon Duncan fix



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 – 8,78 (m, 2H), 7,71 (td, J = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 3H), 5,29 (d, J = 16,6 Hz, 0,57H), 4,97 (d, J = 16,4 Hz, 0,58H), 4,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 0,48H), 4,09 (d, J = 6,5 Hz, 0.63H), 3.71 – 3.48 (m, 1H), 3.45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,22 (s, 0,88H), 2,41 (dd, J = 41,9, 1,7 Hz, 3H).

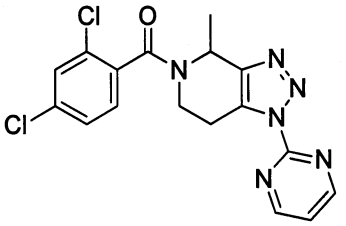
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}F_3N_6O$, 388,1; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 282: (4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



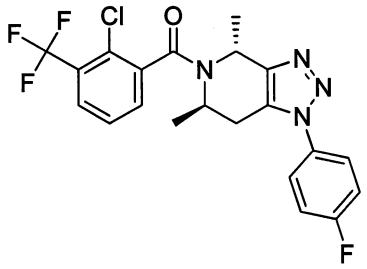
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δδ8,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 3H), 6,19 - 6,04 (m, 0,5H), 5,24 - 4,65 (m, 1,5H), 3,77 - 2,96 (m, 2H), 2,57 - 2,36 (m, 3H), 2,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,65 (m 1H), 1,53 - 1,43 (m, 2H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}F_3N_6O$, 402,1; m/z tìm được, 403,2$[M+H]^+$.

Ví dụ 283: (2,4-điclophenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



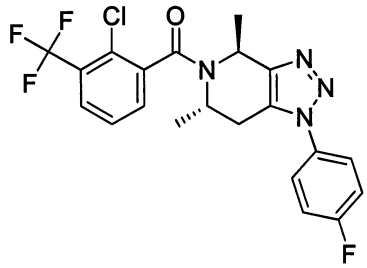
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 - 8,79 (m, 2H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 1H), 6,06 (q, J = 6,8 Hz, 0,5H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,4 Hz, 0,5H), 4,81 (d, J = 6,9 Hz, 0,5H), 3,75 - 2,87 (m, 4H), 1,77 - 1,64 (m, 1,5H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}Cl_2N_6O$, 388,1; m/z tìm được, 389,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 284: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



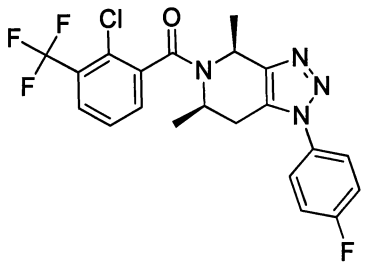
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O$, 452,1; m/z tìm được, 452,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 285: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6S)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



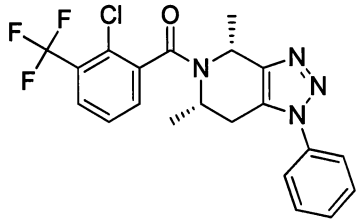
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O$, 452,1; m/z tìm được, 452,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 286: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



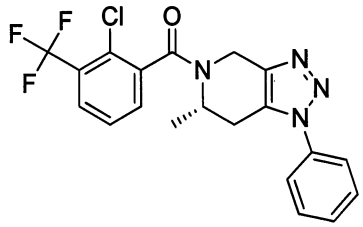
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O$, 452,1; m/z tìm được, 452,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 287: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6S)-1-(4-flophenyl)-4,6-đimetyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



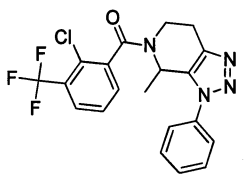
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O$, 452,1; m/z tìm được, 452,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 288: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



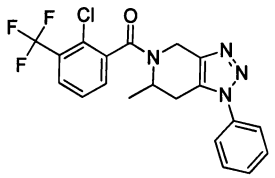
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,1; m/z tìm được, 421,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 289: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-3-phenyl-6,7-đihyđro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



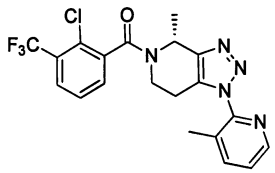
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,1; m/z tìm được, 421,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 290: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



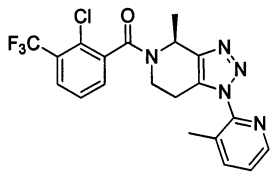
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,1; m/z tìm được, 421,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 291: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



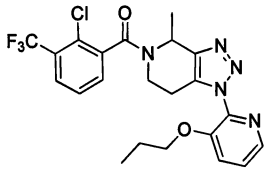
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z tìm được, 436,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 292: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



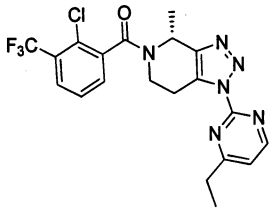
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z tìm được, 436,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 293: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(3-propoxypyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



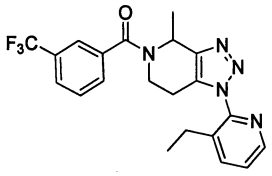
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{21}ClF_3N_5O_2$, 479.1; m/z tìm được, 480,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 294: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4-etylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



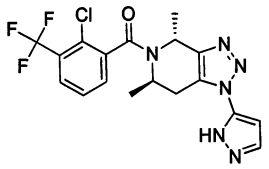
Khối lượng MS (ESI) được tính cho C20H18ClF3N6O, 450,1; m/z tìm được, 451,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 295: (1-(3-etylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometyl)phenyl)metanon



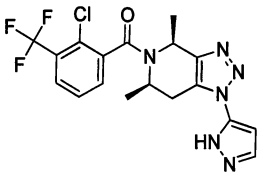
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{20}F_3N_5O$, 415,1; m/z tìm được, 416,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 296: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



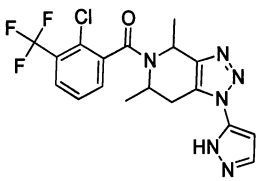
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, $[M+H]^+$.

Ví dụ 297: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



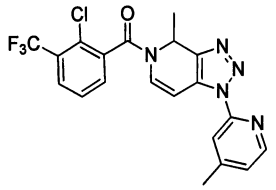
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 298: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



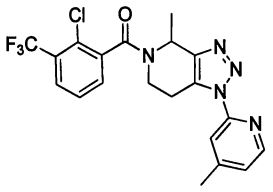
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 425,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian L: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_3N_5O$, 433,09; m/z tìm được 434,10 $[M+H]^+$.

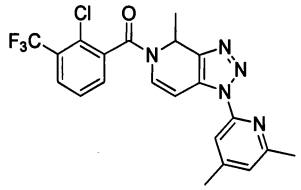
Ví dụ 299: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và thay thế THF cho EtOAc. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 - 8,24 (m, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,61 - 7,29 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 6,18 - 5,90 (m, 0,6H), 5,18 - 5,02 (m, 0,4H), 4,96 -

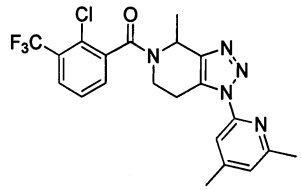
4,66 (m, 0,4H), 3,72 - 2,92 (m, 3,6H), 2,63 - 2,37 (s, 3H), 1,87 - 1,40 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z tìm được, 436,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian M: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O$, 447,11; m/z tìm được 448,10 $[M+H]^+$.

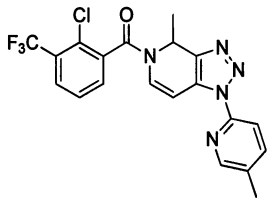
Ví dụ 300: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(4,6-đimetylpyriđin-2-yl)--4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và THF được thay bởi EtOAc. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 - 7,69 (m, 2H), 7,60 - 7,29 (m, 2H), 7,09 - 6,93 (m, 1H), 6,19 - 5,92 (m, 0,6H), 5,25 - 5,01 (m, 0,4H), 4,94 -

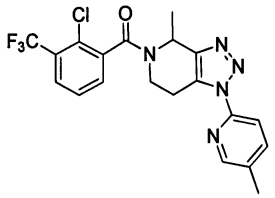
4,66 (m, 0,4H), 3,68 - 2,93 (m, 3,6H), 2,62 - 2,33 (m, 6H), 1,81 - 1,42 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O$, 449,1; m/z tìm được, 450,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian N: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(5-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_3N_5O$, 433,09; m/z tìm được 434,10 $[M+H]^+$.

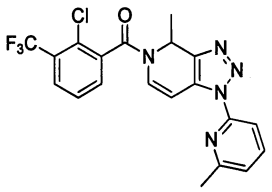
Ví dụ 301: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và THF được thay bởi EtOAc. Oxit platin(IV) được bổ sung trong hai lượng tải đương lượng 0,2 trong các khoảng 16 giờ. Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan, tiếp theo là phép sắc ký trên hệ thống điều chế

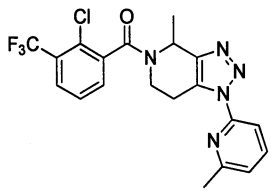
Agilent với cột XBridge C18 OBD 50x100 mm tách rửa với 5 đến 99 % (NH_4OH 0,05 % trong H_2O)/ACN trong 17 phút để tạo ra hợp chất tiêu đề. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,36 - 8,19 (m, 1H), 8,10 - 7,95 (m, 1H), 7,85 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,29 (m, 2H), 6,14 - 5,95 (m, 0,6H), 5,19 - 5,05 (m, 0,4H), 4,93 - 4,69 (m, 0,4H), 3,67 - 2,89 (m, 3,6H), 2,54 - 2,26 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 1,82 - 1,41 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z tìm được, 436,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian O: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{15}ClF_3N_5O$, 433,09; m/z tìm được 434,10 $[M+H]^+$.

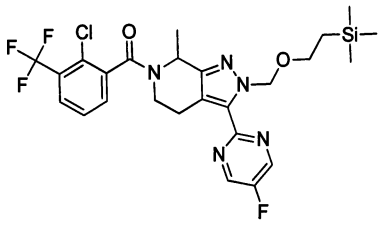
Ví dụ 302: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-

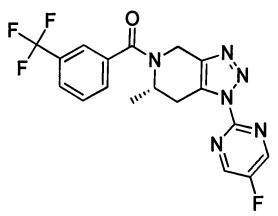
[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và THF được thay bởi EtOAc. Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 - 7,88 (m, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,61 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 6,16 - 5,95 (m, 0,6H), 5,21 - 5,03 (m, 0,4H), 4,95 - 4,67 (m, 0,4H), 3,71 - 2,94 (m, 3,6H), 2,70 - 2,39 (m, 3H), 1,84 - 1,41 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 449,1; m/z tìm được, 450,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 303: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyrimiđin-2-yl)-7-metyl-2-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



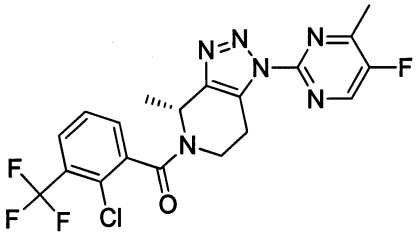
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 - 8,60 (m, 2H), 7,75 (td, J = 7,2, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,28 (m, 2H), 6,23 - 5,86 (m, 2H), 5,08 - 4,56 (m, 1H), 3,67 - 3,26 (m, 3H), 3,26 - 2,61 (m, 2H), 1,70 - 1,41 (m, 4H), 0,91 - 0,73 (m, 2H), -0,04 - -0,19 (m, 9H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{32}FN_5OSi$, 569,2; m/z tìm được, 570,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 304: (S)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometyl)phenyl)metanon



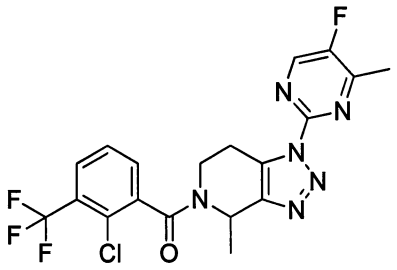
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}F_4N_6O$, 406,1; m/z tìm được, 407,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 305: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



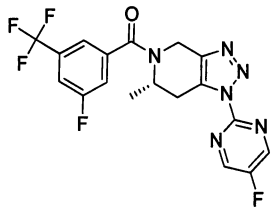
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,1; m/z tìm được, 454,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 306: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



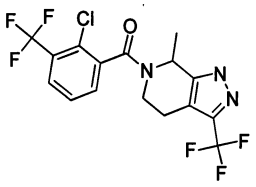
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,1; m/z tìm được, 454,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 307: (S)-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



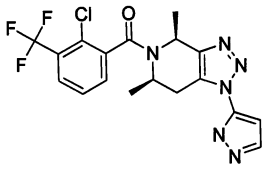
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 308: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(triflometyl)-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



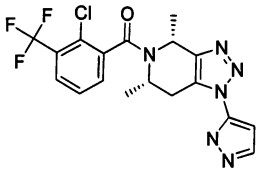
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{12}ClF_6N_3O$, 411,1; m/z tìm được, 412,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 309: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



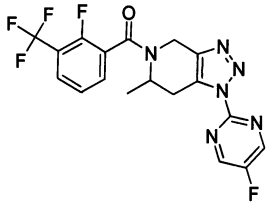
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 424,7 $[M+H]^+$.

Ví dụ 310: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6S)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



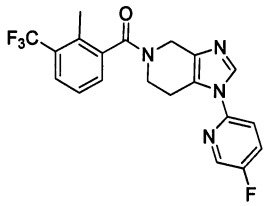
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 424,7 $[M+H]^+$.

Ví dụ 311: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}F_5N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

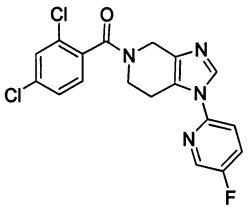
Ví dụ 312: (1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7--đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, J = 3,0 Hz, 0,35H), 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 0,65H), 8,26 (s, 0,65H), 8,19 (s, 0,35H), 8,00 (tdd, J = 8,7, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 0,65H), 7,51 (p, J = 4,5 Hz, 1,35H), 4,88 (d, J = 15,9 Hz, 0,65H), 4,56 (d, J = 16,0 Hz, 0,65H), 4,25 - 4,06 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 12,7, 6,3 Hz, 0,3H), 3,47 - 3,39 (m, 1,4H), 3,03 (t, J = 5,8 Hz, 0,7H), 2,88 (d, J = 6,9 Hz, 0,65H), 2,79 (d, J = 16,1 Hz, 0,65H), 2,35 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 2,27 (q, J =

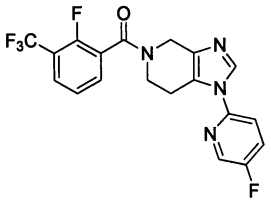
1,7 Hz, 1H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}F_4N_4O$, 404,1; m/z tìm được, 405,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 313: (2,4-điclophenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, J = 2,9 Hz, 0,35H), 8,53 (d, J = 3,1 Hz, 0,65H), 8,26 (d, J = 4,9 Hz, 0,65H), 8,19 (d, J = 3,0 Hz, 0,35H), 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 4,78 (d, J = 16,0 Hz, 0,5H), 4,58 (d, J = 16,0 Hz, 0,5H), 4,30 (s, 0,2H), 4,18 (d, J = 1,9 Hz, 0,5H), 4,07 - 3,87 (m, 0,6H), 3,59 - 3,40 (m, 1,4H), 3,01 (s, 0,8H), 2,88 (t, J = 5,8 Hz, 1,5H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{13}Cl_2FN_4O$, 390,1; m/z tìm được, 391,0 $[M+H]^+$.

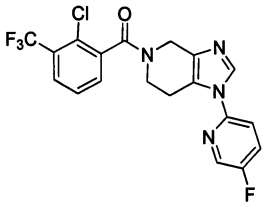
Ví dụ 314: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, J = 3,0 Hz, 0,35H), 8,54 (d, J = 3,1 Hz, 0,65H), 8,27 (s, 0,65H), 8,20 (s, 0,35H), 8,00 (tt, J = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1,3H), 7,86 (t, J = 7,0 Hz, 0,7H), 7,80 (d, J = 4,0 Hz, 0,65H), 7,77 (d, J = 3,7 Hz, 0,35H), 7,54 (td, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,30 (s, 0,65H), 4,00 (t, J = 5,8 Hz, 0,65H), 3,54 (t, J = 5,7 Hz, 1,3H), 3,02 (s, 0,90H), 2,91 (s, 1,10H).

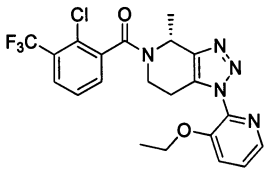
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{13}F_5N_4O$, 404,1; m/z tìm được, 405,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 315: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



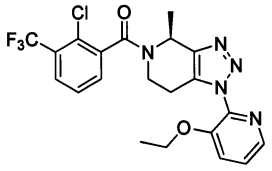
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, J = 3,1 Hz, 0,35H), 8,53 (d, J = 3,0 Hz,0,652H), 8,27 (s, 0,65H), 8,19 (s, 0,35H), 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (td, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 16,0 Hz, 0,65H), 4,60 (d, J = 16,1 Hz, 0,35H), 4,18 (d, J = 3,0 Hz, 0,7H), 4,08 - 3,91 (m, 0,8H), 3,45 (q, J = 5,9 Hz, 1,4H), 3,04 (d, J = 6,2 Hz, 0,6H), 2,94 - 2,82 (m, 1,2H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{13}ClF_4N_4O$, 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 316: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



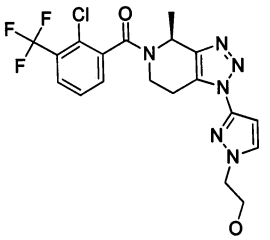
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O_2$, 465,1; m/z tìm được, 465,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 317: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3-etoxypyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



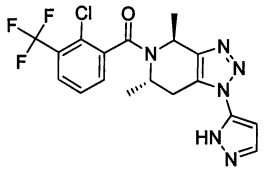
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O_2$, 465,1; m/z tìm được, 465,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 318: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-(2-hyđroxyetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



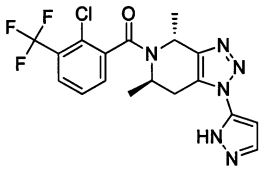
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O_2$, 454,1; m/z tìm được, 455,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 319: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4S,6S)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



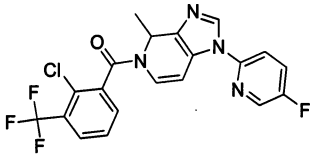
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 320: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)((4R,6R)-4,6-đimetyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



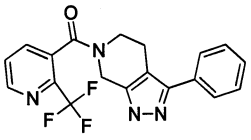
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z tìm được, 425,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 321: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



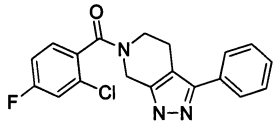
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{13}ClF_4N_4O$, 436,1; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 322: (3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)(2-(triflometyl)pyriđin-3-yl)metanon



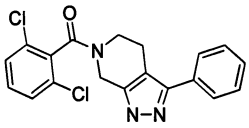
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}F_3N_4O$, 372,1; m/z tìm được, 373,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 323: (2-clo-4-flophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



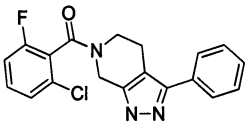
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClFN_3O$, 355,1; m/z tìm được, 356,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 324: (2,6-điclophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



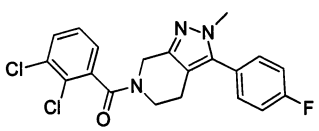
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 325: (2-clo-6-flophenyl)(3-phenyl-4,5-đihyđro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



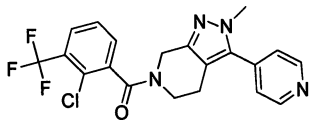
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClFN_3O$, 355,1; m/z tìm được, 356,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 326: (2,3-điclophenyl)(3-(4-flophenyl)-2-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



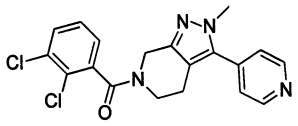
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}Cl_2FN_3O$, 403,1; m/z tìm được, 404,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 327: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(2-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



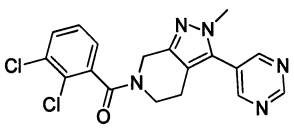
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$, 420,1; m/z tìm được, 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 328: (2,3-điclophenyl)(2-metyl-3-(pyriđin-4-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



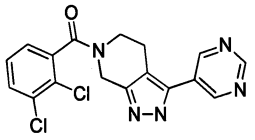
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O$, 386,1; m/z tìm được, 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 329: (2,3-điclophenyl)(2-metyl-3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



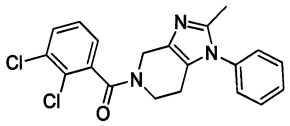
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}Cl_2N_5O$, 387,1; m/z tìm được, $[M+H]^+$.

Ví dụ 330: (2,3-điclophenyl)(3-(pyrimiđin-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon



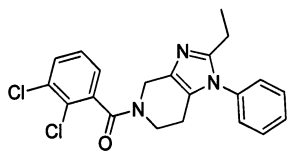
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O$, 373,0; m/z tìm được, 374,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 331: (2,3-điclophenyl)(2-metyl -1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



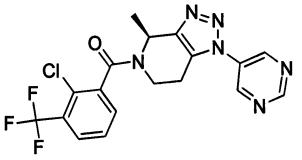
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}Cl_2NO$, 385,1; m/z tìm được, 385,9 m/z $[M+H]^+$.

Ví dụ 332: (2,3-điclophenyl)(2-etyl -1-phenyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



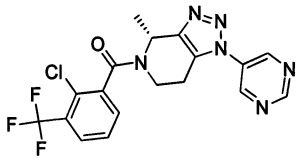
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}Cl_2N_3O$, 399,1; m/z tìm được, 400,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 333: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



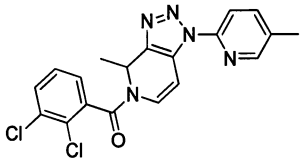
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 334: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



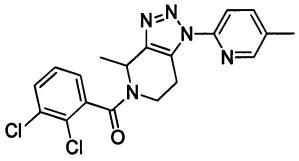
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1 m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian P: (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian C bằng cách thay thế 1-(5-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 14 cho 12. Hỗn hợp phản ứng cũng được làm lạnh xuống -40 °C thay vì -78 °C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}Cl_2N_5O$, 399,07; m/z tìm được 400,10 $[M+H]^+$.

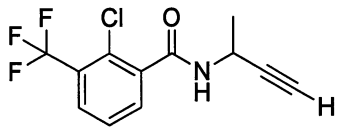
Ví dụ 336: (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế (2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(5-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon cho (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon và THF được thay bởi EtOAc. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$, 401,1 m/z tìm được, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 - 8,19 (m, 1H), 8,09 - 7,94 (m, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 6,98 (m, 2H), 6,20 - 5,92 (m, 0,6H), 5,17 - 5,04 (m, 0,4H), 4,99 - 4,69 (m, 0,4H), 3,82 - 2,90 (m, 3,6H), 2,57 - 2,24 (m, 3H), 2,12 - 1,25 (m, 3H).

Ví dụ 337: Quá trình tổng hợp khác của Ví dụ 88: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

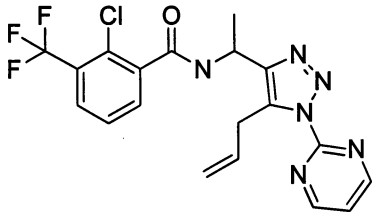
Chất trung gian 501: N-(but-3-yn-2-yl)-2-clo-3-(triflometyl)benzamit



Huyền phù của muối HCL but-3-yn-2-amin (10 g, 94,7 mmol, đương lượng 1,0) trong THF (150 mL), Et_3N (27,5 mL, 199 mmol, đương lượng 2,1) và (2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (23,1 g, 94,7 mmol, đương lượng 1,0) được bổ sung liên tục tại 0 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Chất kết tủa được lọc và rửa với THF. Dung dịch đã lọc được cô và hòa tan lại trong

EtOAc. Dung dịch EtOAc được rửa với $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, được làm khô với Na_2SO_4, được cô. Bột nghiền của sản phẩm thô từ EtOAc/hexan đã tạo ra Chất trung gian 501: (23 g, 83,8 mmol, 88 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 – 7,75 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 6,35 – 6,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,09 – 4,90 (dqd, J = 8,1, 6,9, 2,3 Hz, 1H), 2,47 – 2,20 (m, 1H), 1,58 – 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 164,7, 137,9, 132,5, 129,4 (q, J_{C-F} = 31,5 Hz), 129,1, 129,0 (q, J_{C-F} = 5,2 Hz), 127,1, 122,5 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 83,2, 71,2, 37,8, 22,1. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{12}H_{10}ClF_3NO$, 276,0398; tìm được, 276,0390.

Chất trung gian 502: N-(1-(5-alyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzamit

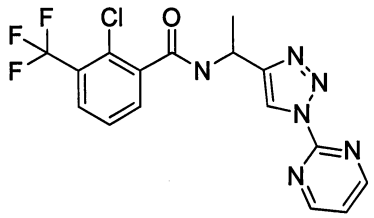


Phương pháp 1: Huyền phù của Chất trung gian 501 (138 mg, 0,5 mmol, đương lượng 1,0), tetrazolo[1,5-a]pyrimiđin (67 mg, 0,55 mmol, đương lượng 1,1), alyl bromua (73 mg, 0,6 mmol, đương lượng 1,2) và Cs_2CO_3(0,49 g, 1,5 mmol, đương lượng 3,0) trong THF (2 mL), được bổ sung CuI (48 mg, 0,25 mmol, đương lượng 0,5) ở nhiệt độ phòng trong một phần dưới áp suất N_2. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất N_2 trong 16 giờ. Celite và EtOAc (5 mL) được bổ sung và huyền phù được khuấy trong 20 phút. Chất rắn không tan được lọc và rửa với EtOAc. Dung dịch đã lọc được rửa với nước muối, được làm khô với Na_2SO_4 và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột với EtOAc/hexan như dung môi rửa giải để tạo ra Chất trung gian hỗn hợp 502 (146 mg, 0,34 mmol, hiệu suất 67 %) có dạng chất rắn màu trắng. Là sản phẩm phụ, Chất

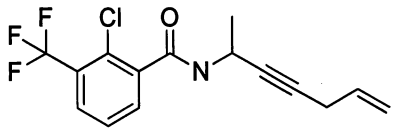
trung gian 503 (30 mg, 0,075 mmol, hiệu suất 15 %) và Chất trung gian 237 (hiệu suất 2 %) cũng được tách riêng.

Phương pháp 2: Huyền phù của Chất trung gian hỗn hợp 501 (138 mg, 0,5 mmol, đương lượng 1,0), tetrazolo[1,5-a]pyrimiđin (67 mg, 0,55 mmol, đương lượng 1,1) và bazơ Hunig (0,3 mL, 1,75 mmol, đương lượng 3,5) được bổ sung $(CuOTf)_2$·Benzen (150 mg, 0,6 mmol, đương lượng 1,2) ở nhiệt độ phòng trong một phần dưới áp suất N_2. Sau 6 giờ ở nhiệt độ phòng, phân tích HPLC đã cho biết tiêu thụ hoàn toàn Chất trung gian 501. Alyl bromua (242 mg, 2,0 mmol, đương lượng 4,0) được bổ sung và dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa. Sau đó, quy trình tinh chế/phản ứng phụ tương tự được thực hiện tiếp theo để tạo ra Chất trung gian 502 (113 mg, 0,26 mml, hiệu suất 52 %) cùng với Chất trung gian 503 (49 mg, 0,12 mmol, hiệu suất 25 %).

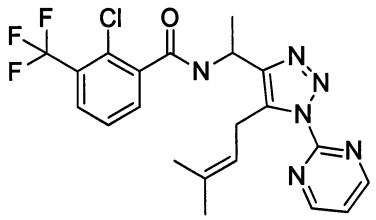
Chất trung gian 502: N-(1-(5-alyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzamit: ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 – 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,78 – 7,72 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,43 (s, 1H), 7,43 – 7,38 (td, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,96 – 5,85 (dddd, J = 16,7, 10,1, 6,4, 5,5 Hz, 1H), 5,57 – 5,47 (dq, J = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 5,08 – 4,92 (m, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 1,76 – 1,71 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 165,1, 159,1, 155,7, 146,8, 138,3, 133,2, 132,6, 132,2, 129,3 (q, J_{C-F} = 31,5 Hz), 129,3, 128,7 (q, J_{C-F} = 5,2 Hz), 126,9, 122,5 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 120,8, 117,2, 41,3, 27,9, 21,5. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{19}H_{17}ClF_3N_6O$, 437,1099; tìm được, 437,1088.



Chất trung gian 503: 2-clo-N-(1-(1-(pyrimiđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-3-(triflometyl)benzamit: ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 – 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,65 – 8,57 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 6,80 – 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,71 – 5,49 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,87 – 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 165,3, 159,3, 154,4, 149,0, 138,2, 132,4, 129,3 (q, J_{C-F} = 31,5 Hz), 129,2, 128,7 (q, J_{C-F} = 5,2 Hz), 127,0, 122,5 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 120,8, 120,1, 42,5, 21,1. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{16}H_{13}ClF_3N_6O$, 397,0786; tìm được, 397,0780.

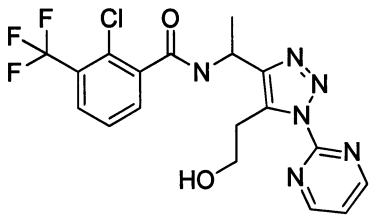


Chất trung gian 237: 2-clo-N-(hept-6-en-3-yn-2-yl)-3-(triflometyl)benzamit: ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 – 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,70 – 7,60 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,37 – 6,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,86 – 5,72 (ddt, J = 17,1, 10,2, 5,2 Hz, 1H), 5,37 – 5,27 (m, 1H), 5,18 – 5,07 (dq, J = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 5,06 – 4,92 (ddt, J = 8,4, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 3,13 – 2,76 (dq, J = 5,1, 2,0 Hz, 2H), 1,61 – 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 164,6, 138,2, 132,4, 132,1, 129,3 (q, J_{C-F} = 31,5 Hz), 129,1, 128,8 (q, J_{C-F} = 5,2 Hz), 127,0, 122,5 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 116,2, 81,9, 80,0, 38,3, 22,9, 22,5. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{15}H_{14}ClF_3NO$, 316,0711; tìm được, 316,0726.



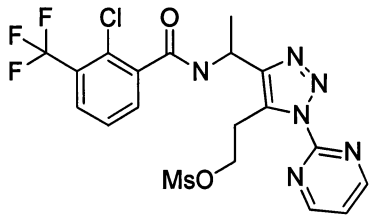
Chất trung gian 238: 2-clo-N-(1-(5-(3-metylbut-2-en-1-yl)-1-(pyrimiđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-3-(triflometyl)benzamit: Tiếp theo Phương pháp 1 được mô

tả bên trên về điều chế Chất trung gian 502 bằng cách thay thế đimetylalyl bromua cho alyl bromua, hợp chất tiêu đề được tách riêng với 77 % hiệu suất. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 – 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,77 – 7,70 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,43 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 – 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,58 – 5,48 (m, 1H), 5,10 – 5,02 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,72 (s, 3H), 1,72 – 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,65 – 1,60 (d, J = 1,5 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 165,0, 159,0, 155,8, 146,1, 138,4, 134,7, 134,3, 132,2, 129,3 (q, J_{C-F} = 31,5 Hz), 129,3, 128,7 (q, J_{C-F} = 5,2 Hz), 126,9, 122,5 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 120,7, 118,8, 41,4, 25,5, 23,1, 21,6, 18,1. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{21}H_{21}ClF_3N_6O$, 465,1412; tìm được, 465,1393.

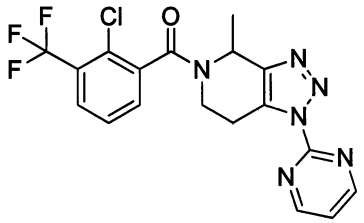


Chất trung gian 239: 2-clo-N-(1-(5-(2-hyđroxyetyl)-1-(pyrimiđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-3-(triflometyl)benzamit: Dòng O_3 được tạo từ thiết bị ozon hóa được đưa qua dung dịch của Chất trung gian 238 (200 mg, 0,43 mmol, đương lượng 1,0) trong MeOH (30 mL) tại -78 °C đến khi màu của dung dịch phản ứng trở thành xanh dương (~10 phút). $NaBH_4$ (49 mg, 1,3 mmol, đương lượng 3,0) được bổ sung tại -78 °C. Dung dịch phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được phân bố lại trong EtOAc và nước muối. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột với EtOAc/hexan như dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất tiêu đề (140 mg, 0,30 mmol, 70 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 – 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,81 – 7,73 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,62 – 5,44 (m, 1H), 4,06 – 3,89 (m, 2H), 3,66 – 3,56 (ddd, J = 14,7, 6,1, 4,6 Hz, 1H), 3,44 – 3,34 (ddd, J = 14,7, 7,7, 4,9 Hz, 1H), 3,20 – 3,14 (t, J =

5,9 Hz, 1H), 1,88 – 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 165,5, 159,0, 155,5, 147,4, 138,3, 133,1, 132,2, 129,2, 129,1 (q, J_{C-F} = 31,5 Hz), 128,5 (q, J_{C-F} = 5,2 Hz), 126,8, 122,5 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 120,7, 61,1, 41,4, 27,3, 20,7. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{18}H_{17}ClF_3N_6O_2$, 441,1048; tìm được, 441,1038.



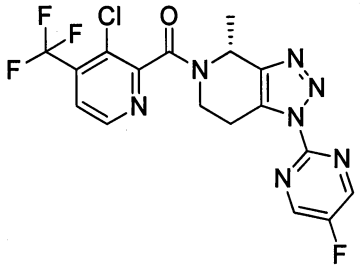
Chất trung gian 240: Dung dịch của Chất trung gian 239 (100 mg, 0,22 mmol, đương lượng 1,0) trong THF (10 mL) được bổ sung liên tiếp Et_3N (37 uL, 0,27 mmol, đương lượng 1,2) và MsCl (29 mg, 0,24 mmol, đương lượng 1,1). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. EtOAc và nước được bổ sung. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô (112 mg, 0,21 mmol, 95 % hiệu suất) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 – 8,88 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,80 – 7,72 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,59 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 – 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,60 – 5,47 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 4,66 – 4,57 (ddd, J = 7,5, 6,0, 3,9 Hz, 2H), 3,92 – 3,79 (m, 1H), 3,73 – 3,59 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,04 – 2,95 (s, 3H), 1,83 – 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 165,3, 159,3, 155,5, 148,2, 138.1, 132,2, 129,8, 129,4 (q, J_{C-F} = 31,5 Hz), 129,2, 128,9 (q, J_{C-F} = 5,2 Hz), 127,0, 122,5 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 120,9, 67,6, 41,1, 37,3, 24,4, 21,0. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{19}H_{19}ClF_3N_6O_4S$, 519,0824; được tìm thấy, 519,0805.



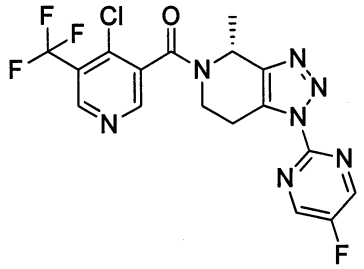
(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon: Dung dịch của Chất trung gian 240 (112 mg, 0,21 mmol, đương lượng 1,0) trong THF (20 mL) được bổ sung một phần NaH (60 % trọng lượng trong dầu khoáng, 30 mg, 0,74 mmol, đương lượng 3,5). Dung dịch phản ứng được nung nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được phân bố lại trong EtOAc và nước muối. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột để tạo ra (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(pyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (68 mg, 0,16 mmol, 75 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8,97 – 8,86 (m, 2H), 7,98 – 7,88 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,83 – 7,52 (m, 3H), [6,05 – 5,78 (m), 4,87 – 4,82 (m), 4,72 – 4,66 (m), 1H] [5,04 – 4,98 (m), 3,94 – 2,86 (m), 4H], [1,72 – 1,66 (m), 1,59 – 1,48 (m), 3 H]. ^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 168,36, 168,27, 168,25, 160,68, 160,64, 160,63, 156,44, 156,42, 156,40, 146,71, 146,59, 146,46, 139,78, 139,59, 139,56, 139,37, 134,20, 133,93, 133,22, 132,96, 132,90, 132,61, 132,47, 130,47, 130,37, 130,27, 130,16, 130,06, 129,85, 129,82, 129,78, 129,76, 129,72, 129,69, 129,65, 129,59, 129,57, 129,48, 129,46, 129,33, 129,30, 129,13, 129,04, 126,83, 125,03, 124,91, 123,22, 123,10, 122,50, 122,47, 122,41, 121,41, 51,90, 51,40, 46,88, 46,66, 41,78, 41,01, 36,04, 35,83, 26,17, 25,75, 25,21, 25,17, 20,28, 20,13, 18,84, 18,51. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_3N_6O$, 423,0942; được tìm thấy, 423,0937.

Ví dụ 338 đến 343 được thực hiện theo sơ đồ tổng hợp và theo các ví dụ cụ thể được cung cấp trên đây.

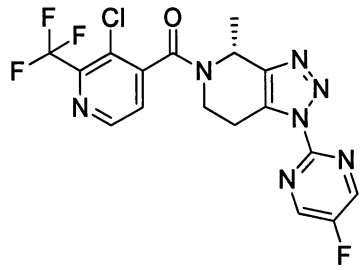
Ví dụ 338: (R*)-(3-clo-4-(triflometyl)pyriđin-2-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



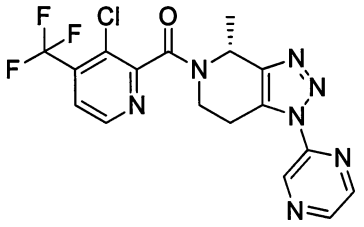
Ví dụ 339: (R*)-(4-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



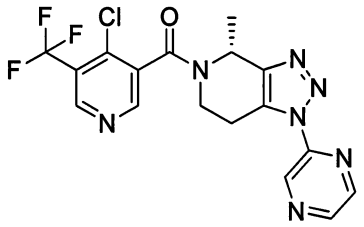
Ví dụ 340: (R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



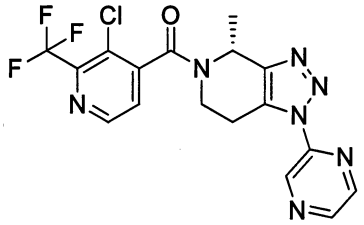
Ví dụ 341: (R*)-(3-clo-4-(triflometyl)pyriđin-2-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Ví dụ 342: (R*)-(4-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

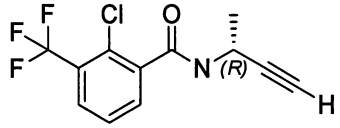


Ví dụ 343: (R*)-(3-clo-5-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(pyrazin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Ví dụ 344: (R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (Quá trình tổng hợp khác của hợp chất này được mô tả trong Ví dụ 158.)

Chất trung gian 241: (R)-N-(but-3-yn-2-yl)-2-clo-5-flo-3-(triflometyl)benzamit

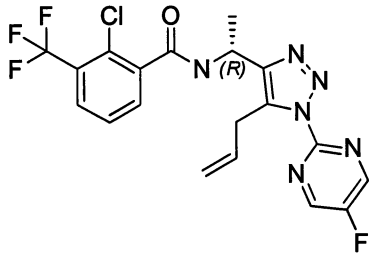


Chất trung gian 241: (R)-N-(but-3-yn-2-yl)-2-clo-5-flo-3-(triflometyl)benzamit: Huyền phù của muối HCl (R) but-3-yn-2-amin (10 g, 94,7 mmol, đương lượng 1,0)

trong THF (150 mL) được bổ sung liên tiếp Et_3N (27,5 mL, 199 mmol, đương lượng 2,1) và (2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (23,1 g, 94,7 mmol, đương lượng 1,0) ở 0 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Chất kết tủa được lọc và rửa với THF. Dung dịch đã lọc được cô và hòa tan lại trong EtOAc. Dung dịch EtOAc được rửa với $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, được làm khô với Na_2SO_4, được cô. Bột nghiền của sản phẩm thô từ EtOAc/hexan đã cung cấp hợp chất tiêu đề (23 g, 83,8 mmol, 88 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp tổng hợp khác cho Chất trung gian 241: HCl (R)-But-3-yn-2-amin (đương lượng 1,0, 40,2 g, 380,8 mmol) được cho lơ lửng trong THF (350 mL), tiếp theo bổ sung từng giọt Et_3N (đương lượng 2,1, 110,85 mL, 799,7 mmol) tại 0 °C. 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (đương lượng 1,0, 92,54 g, 380,8 mmol) trong THF (350 mL) được bổ sung sau đó tại 0 °C trong hơn 30 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn không tan trong hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa với EtOAc. Dung môi được làm bay hơi và cặn được phân bố lại trong EtOAc và dung dịch chứa nước $NaHCO_3$.Lớp EtOAc được rửa với nước muối, được làm khô với Na_2SO_4 và sau đó được cô. Sản phẩm thô được nghiền thành bột từ EtOAc/hexan nóng để tạo ra 91,5 gam hợp chất tiêu đề với hiệu suất 87 % dưới dạng chất rắn màu trắng.

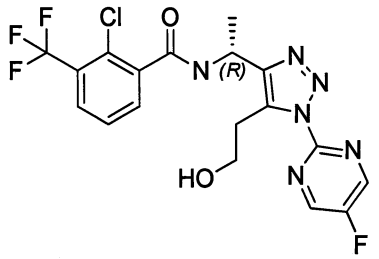
^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 – 7,75 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 6,35 – 6,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,09 – 4,90 (dqd, J = 8,1, 6,9, 2,3 Hz, 1H), 2,47 – 2,20 (m, 1H), 1,58 – 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 164,7, 137,9, 132,5, 129,4 (q, J_{C-F} = 31,5 Hz), 129,1, 129,0 (q, J_{C-F} = 5,2 Hz), 127,1, 122,5 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 83,2, 71,2, 37,8, 22,1. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{12}H_{10}ClF_3NO$, 276,0398; được tìm thấy, 276,0390.

Chất trung gian 242: (R)-N-(1-(5-alyl-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzamit



Huyền phù của Chất trung gian 241 (41,93 g, 152,11 mmol, đương lượng 1,0), 2-aziđo-5-flopyrimiđin (25,43 g, 182,85 mmol, đương lượng 1,2), alyl bromua (16,73 mL, 197,74 mmol, đương lượng 1,3) và Cs_2CO_3(148,68 g, 456,33 mmol, đương lượng 3,0) trong 2-metyl-tetrahyđrofuran (1000 mL) được bổ sung CuI (28,97 g, 152,11 mmol, đương lượng 1,0) ở nhiệt độ phòng trong một phần dưới áp suất N2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng dưới áp suất N2 (g) trong 16 giờ. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chất rắn không tan được lọc. Chất rắn được cho lơ lửng lại trong EtOAc (500 mL) và chất rắn được lọc lại. Phần lọc này được kết hợp với phần lọc trước và chúng được cô đến ½ khối lượng của chúng dưới áp suất giảm. Sau đó phần lọc này được rửa với KOH 1N (700 mL) và EtOAc (300 mL) được bổ sung. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong 4/1 EtOAc/TMBE 400 mL/100 m trong 48 giờ, sau đó được lọc để thu hồi Chất trung gian 242: (R)-N-(1-(5-alyl-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Tiếp theo là nghiền và sau đó thực hiện phép sắc ký cho hỗn hợp phản ứng thô đã cung cấp hợp chất tiêu đề. (56,5 g, 124,27 mmol, 82 %). MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,81; được tìm thấy, 455,10.

Chất trung gian 243: (R)-2-clo-N-(1-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-(2-hyđroxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-3-(triflometyl)benzamit:

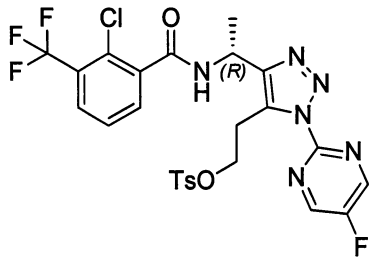


Chất trung gian 243: (R)-2-clo-N-(1-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-(2-hyđroxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-3-(triflometyl)benzamit: Dòng ozon (O_3) được tạo từ thiết bị ozon hóa đã được đưa qua dung dịch của Chất trung gian 242

(8 g, 17,59 mmol, đương lượng 1,0) trong MeOH (350 mL) và CH_2Cl_2 tại -78 °C đến khi màu của dung dịch phản ứng trở thành xanh dương (~45 phút). O_3(g) được lấy đi và nổi bọt trong N_2(g) trong 15 phút. $NaBH_4$ (2 g, 52,77 mmol, đương lượng 3,0) được bổ sung từ từ ở -78 °C và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được làm ấm trên 0 °C bằng cách dập tắt với nước đá và CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột với 9/1 EtOAc/hexan như dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất tiêu đề (Chất trung gian 243: (R)-2-clo-N-(1-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-(2-hyđroxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-3-(triflometyl)benzamit) (5,7 g, 12,42 mmol, hiệu suất 71 %) dưới dạng dầu bọt. MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_4N_6O_2$, 458,80; được tìm thấy, 459,10.

Chất trung gian 243: Quy trình khác: (R)-2-clo-N-(1-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-(2-hyđroxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-3-(triflometyl)benzamit: Dòng O_3 được tạo từ thiết bị ozon hóa đã được đưa qua dung dịch của Chất trung gian 242 (69,32 g, 152,41 mmol, đương lượng 1,0) trong MeOH (500 mL) và THF (750 mL) tại -65 °C đến khi màu của dung dịch phản ứng trở thành vàng nhạt (~50 phút). O_3(g) được lấy đi và nổi bọt trong N_2(g) trong 15 phút. $NaBH_4$ (4,16 g, 109,94 mmol, đương lượng 0,72) được bổ sung từ từ trong ba phần ở -60 °C và được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt từ từ với chất đệm natri phosphat 0,5M pH 7,5 (200 mL) và được phép làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 60 phút. Chất rắn vô cơ trong hỗn hợp được lọc và rửa với CH_2Cl_2 (250 mL). Phần lọc được cô đến 1/2 khối lượng tại nhiệt độ phòng, sau đó được rửa với CH_2Cl_2 (3 x 250 ml) và được tách chiết. Các Pha hữu cơ kết hợp được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và cô để thu hồi 80 gam dầu thô. Nguyên liệu được tinh chế qua silica gel thể nút (330 g) với 3/2 EtOAc/hexan, sau đó tăng dung môi rửa giải đến 9/1 EtOAc/hexan. Sản phẩm được tách riêng và làm khô dưới chân không cao qua đêm để tạo ra Chất trung gian 243 của hợp chất tiêu đề: (R)-2-clo-N-(1-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-(2-hyđroxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl-3-(triflometyl)benzamit (58,53 g, 127,57 mmol, 83,7 % hiệu suất) dưới dạng dầu bọt. MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_4N_6O_2$, 458,80; được tìm thấy, 459,10.

Chất trung gian 244: (R)-2-(4-(1-(2-clo-3-(triflometyl)benzamiđo)etyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat:



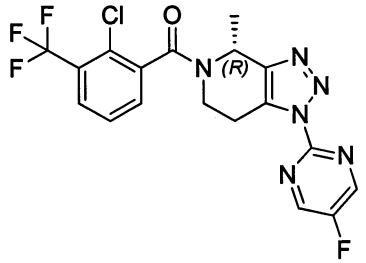
Chất trung gian 244: Dung dịch của Chất trung gian 243 (10 g, 21,80 mmol, đương lượng 1,0) trong CH_2Cl_2 (80 mL) được bổ sung TsCl (5,0 g, 26,16 mmol, đương lượng 1,2), DMAP (0,27 g, 2,18 mmol, đương lượng 0,1) và trimetyl amin HCl (0,42 g, 4,36 mmol, đương lượng 0,2). Et_3N (3,9 mL, 28,33 mmol, đương lượng 1,3) được bổ sung từ từ từng giọt. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó được dập tắt với H_2O. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô với Na_2SO_4 và cô.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột sử dụng 3/2 EtOAc/hexan để thu hồi Chất trung gian 244 (12,90 g, 21,04 mmol, 96 % hiệu suất).

Quá trình tổng hợp khác của hợp chất tiêu đề: Trong bình thí nghiệm đáy tròn 1 lít với thanh khuấy từ, Chất trung gian 243 (đương lượng 1, 51,95 g, 113,23 mmol) được kết hợp với DMAP (đương lượng 0,1, 1,38 g, 11,32 mmol), trimetyl amin HCl (đương lượng 0,2, 2,16 g, 22,65 mmol) và tosyl Cl (đương lượng 1,3, 28,10 g, 147,39 mmol) trong CH_2Cl_2 (360 mL) ở nhiệt độ phòng. TEA (đương lượng 1,4, 22,40 mL, 161,15 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt trên 12 phút cho hỗn hợp phản ứng. Phát nhiệt yếu xuất hiện khi bổ sung TEA. Sau khi khuấy trong 2 giờ, đương lượng 0,1 khác của tosyl CL (2,16 g, 11,32 mmol) và TEA (1,58 mL, 11,32 mmol) được bổ sung, sau đó phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được dập tắt với H_2O (275 mL) và pha hữu cơ được tách chiết. Pha nước được rửa với CH_2Cl_2 (2 x 75 ml CH_2Cl_2) và được tách chiết. Các Pha hữu cơ kết hợp được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và cô để thu hồi 70 gam Chất trung gian 244 dưới dạng dầu đen theo hiệu suất định lượng. Nguyên liệu được sử dụng trong bước tiếp theo

mà không cần tinh chế thêm. MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{25}H_{21}ClF_4N_6O_4S$, 612,99; được tìm thấy, 613,4.

Ví dụ 344: (R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon:

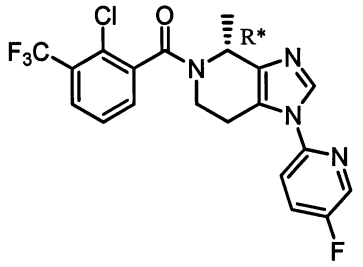


Dung dịch của Chất trung gian 244 (12,9 g, 21,04 mmol, đương lượng 1,0) trong THF (150 mL) được bổ sung NaH (60 % trọng lượng trong dầu khoáng, 4,5 g, 112,38 mmol, đương lượng 5,3). Dung dịch phản ứng được nung nóng đến nhiệt độ 60 °C trong 3 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt với EtOAc và H_2O lạnh. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô với Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột để tạo ra hợp chất của Ví dụ 344: (R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (6,70 g, 15,20 mmol, 72 % hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_6O$, 440,79; được tìm thấy, 440,90. Phân tích CHN được tính cho $C_{18}H_{13}ClF_4N_6O$: 49,04 % C, 2,98 % H, 19,05 N; được tìm thấy, 48,93 % C, 3,25 % H, 19,02 N. Phân tích Chiral HPLC: Cột Chiral Pak AD-H, 0,4 mL/phút, 80 % EtOH/20 % hexan, chất đồng phân chính 12,56 phút, chất đồng phân phụ 11,28 phút.

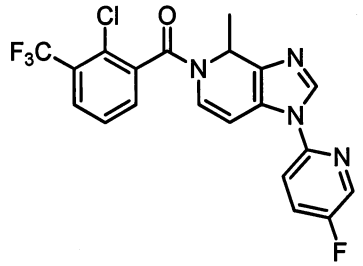
Quá trình tổng hợp khác của Ví dụ 344: Trong bình thí nghiệm đáy tròn 1 lít, một cổ với thanh khuấy từ, NaH 60 % (đương lượng 3,0, 14,0 g. 350,03 mol) được tạo huyền phù trong THF (350 mL) và được nung nóng đến 60 °C. Chất trung gian 244, (đương lượng 1, 69,41 g, 113,23 mmol) cũng được pha loãng trong THF (125 mL), sau đó được bổ sung từ từ vào hỗn hợp NaH trên 15 phút. Sự thoát khí nhẹ xảy ra trong khi bổ sung. Sau khi phản ứng hoàn tất trong 2 - 3 giờ, hỗn hợp

được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó được đổ từ từ vào hỗn hợp nước/đá lạnh (400 mL) cùng với việc khuấy mạnh. Sau đó hỗn hợp được xử lý với EtOAc (300 mL) và pha hữu cơ được tách chiết. Pha nước được rửa với EtOAc (3 x 100 mL) và cũng được tách chiết. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và cô thành chất rắn bọt đen. Sản phẩm thô được pha loãng và khuấy trong EtOH/TBME (150 mL/ 50 mL) qua đêm để hình thành chất rắn kết tủa. Chất rắn được lọc và rửa với 9/1 TBME/EtOH để thu hồi 21,51 gam sản phẩm vỏ thuộc. Sản phẩm được hồi lưu trong EtOH (350 mL) đến khi hòa tan, sau đó bổ sung H_2O (175 mL) nóng. Chất rắn kết tủa từ từ sau khi khuấy qua đêm. Chất rắn được lọc và làm khô dưới chân không cao tại 90 °C qua đêm để thu hồi 18,2 gam sản phẩm. Phần lọc được tái kết tinh lần nữa để thu hồi 1,9 gam sản phẩm khác. Tất cả phần lọc còn lại được kết hợp và tinh chế qua cột ISCO bằng cách sử dụng silica gel với 1/1 EtOAc/hexan, sau đó tăng dung môi rửa giải đến 4/1 EtOAc/hexan để thu hồi 7,3 gam của 78 % sản phẩm tinh khiết. Nguyên liệu được tạo huyền phù trong TBME (50 mL) trong 2 giờ, sau đó được lọc để thu hồi 5,1 gam sản phẩm tinh khiết. Sản phẩm được hồi lưu trong EtOH (80 mL) đến khi hòa tan, sau đó bổ sung nước nóng (50 mL). Hỗn hợp kết tủa được phép khuấy qua đêm, sau đó được lọc và rửa với nước để thu hồi 4,9 gam sản phẩm tinh khiết đối ảnh không dung môi. Tổng 25 gam kết hợp của (R)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon được tách riêng trong 50 % hiệu suất. Cột Chiral Pak AD-H (250 x 4,6 mm), 0,4 mL/phút, 80 % hexan/20 % EtOH. Rửa giải chất đồng phân đối ảnh R tại 15,46 phút. (Dành cho tham khảo, chất đồng phân đối ảnh S rửa giải tại 12,60 phút.) MS 441.0 (M^+H).

Ví dụ 345: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



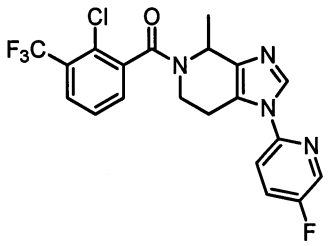
Chất trung gian 245: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Trong bình thí nghiệm đáy tròn ba cổ được trang bị khuấy cơ học, cặp nhiệt điện bên trong và phễu bổ sung, 1-(5-flopyriđin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (70 g, 326 mmol) được cho lơ lửng trong THF (1,7 L) và sau đó được gia nhiệt đến 50 °C để tạo dung dịch trong. Dung dịch trong được làm lạnh đến -78 °C và nhiều chất rắn được kết tủa. Dưới áp suất N_2, MeMgBr (3,0 mol/L trong THF, 109 mL, 326 mmol) được bổ sung hơn 30 phút trong khi nhiệt độ bên trong được duy trì ở <-70 °C. Sau 20 phút, dung dịch của Chất trung gian 12 (87 g, 359 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung trên 30 phút với nhiệt độ bên trong được duy trì ở <-70 °C. MeMgBr (3,0 mol/L in THF, 130 mL, 390 mmol) còn lại được bổ sung sau đó trong hơn 30 phút. Phản ứng được khuấy tại -78 °C trong 1 giờ. Bể lạnh được lấy ra và dung dịch phản ứng được làm ấm đến 0 °C. Với bể đá/nước, dung dịch chứa nước HCL 2 mol/L được bổ sung từ từ để dập tắt phản ứng trong khi nhiệt độ bên trong được duy trì ở <5 °C. Sau đó dung dịch chứa nước NH_4Cl đậm đặc được bổ sung đến khi đạt được việc tách pha làm trong. Pha nước được tách chiết với EtOAc hai lần (300 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với (Na_2SO_4) và cô. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ EtOAc(250 mL)/MTBE (500 mL) nóng. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, rửa với MTBE (500 mL)

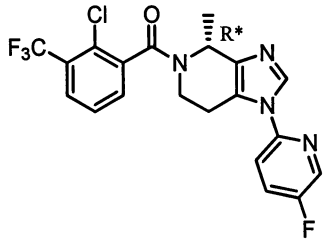
lạnh để tạo ra Chất trung gian 245 dưới dạng chất rắn màu trắng (117 g, 82 %). MS-EI (m/z): $[M+H]^+$ quan sát được: 437,0.

Quá trình tổng hợp khác của Ví dụ 11. (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.



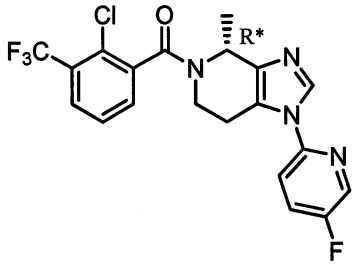
Chất trung gian 245 (80 g, 183 mmol) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của THF (450 mL), EtOH (600 mL), AcOH (80 mL) tại 50 °C. Dung dịch được đổ vào Pd/C (23 g, 10 % trọng lượng bazơ khô, 1:1 với nước). Hyđro hóa được thực hiện trên máy lắc Parr tại 55 °C, 30 PSI qua đêm. Sau khi phản ứng hoàn tất, Pd/C được lọc dưới áp suất N_2 và được rửa với EtOH. Dung dịch đã lọc được cô và phân chia lại giữa EtOAc/dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp EtOAc được rửa với nước muối, được làm khô với Na_2SO_4 và được cô. Cặn được tái kết tinh từ EtOAc(200 mL)/TBME (400 mL) nóng để tạo ra chất rắn màu trắng, không chảy. Tái kết tinh từ EtOAc (700 mL) nóng đã tạo ra hợp chất tinh khiết của Ví dụ 11 dưới dạng chất rắn màu trắng (54,3 g, 124 mmol, 67 %). MS-EI (m/z): $[M+H]^+$ được quan sát: 439,0.

Phép tách bất đối khác của Ví dụ 11: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Việc tách bất đối của Ví dụ 11 (54,3 g) được thực hiện trên chiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 85 % CO_2, 15 % EtOH). Thu được 26,7 gam hợp chất đồng phân đối ảnh thuần khiết. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 – 8,29 (m, H), 7,99 – 7,86 (m, H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,64 – 7,29 (m, 4H), 5,87 – 5,75 (m, 0,7H), 5,15 – 5,01 (m, 0,6H), 4,71 – 4,58 (m, 0,3H), 4,57 – 4,46 (m, 0,4H), 3,61 – 3,46 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 0,3H), 3,27 – 3,09 (m, 1,2H), 3,00 – 2,72 (m, 1,5H), 1,67 – 1,59 (m, 1,7H), 1,51 – 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 0,8H), 1,44 – 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 0,5H).

Quá trình tổng hợp khác của Ví dụ 345: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon: Trong bình thí nghiệm đáy tròn ba cổ được trang bị khuấy cơ học, cặp nhiệt điện bên trong và phễu bổ sung, 1-(5-flopyriđin-2-yl)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (70 g, 326 mmol) được cho lơ lửng trong THF (1,7 L) và sau đó được gia nhiệt đến 50 °C để tạo dung dịch trong. Dung dịch trong được làm lạnh đến -78 °C và nhiều chất rắn được kết tủa. Dưới áp suất N_2, MeMgBr (3,0 mol/L trong THF, 109 mL, 326 mmol) được bổ sung trên 30 phút trong khi nhiệt độ bên trong được duy trì ở <-70 °C. Sau 20 phút, dung dịch 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua (87 g, 359 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung trên 30 phút với nhiệt độ bên trong được duy trì ở <-

70 °C. MeMgBr (3,0 mol/L trong THF, 130 mL, 390 mmol) còn lại được bổ sung sau đó trong hơn 30 phút. Phản ứng được khuấy tại -78 °C trong 1 giờ. Bể lạnh được lấy đi và dung dịch phản ứng được làm ấm đến 0 °C. Với bể nước đá/nước, dung dịch chứa nước HCl 2 mol/L được bổ sung từ từ để dập tắt phản ứng trong khi nhiệt độ bên trong được duy trì ở <5 °C. Sau đó dung dịch chứa nước NH_4Cl đậm đặc được bổ sung đến khi đạt được việc tách pha làm trong. Pha nước được tách chiết với EtOAc hai lần (300 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô với Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ EtOAc(250 mL)/MTBE (500 mL) nóng. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, rửa với MTBE (500 mL) lạnh để tạo ra chất rắn màu trắng (117 g, 82 %). MS-EI (m/z): $[M+H]^+$ được quan sát: 437,0.

(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (80 g, 183 mmol) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của THF (450 mL), EtOH (600 mL), AcOH (80 mL) tại 50 °C. Dung dịch được đổ vào Pd/C (23 g, 10 % trọng lượng bazơ khô, 1:1 với nước). Hyđro hóa được thực hiện trên máy lắc Parr tại 55 °C, 30 PSI qua đêm. Sau khi phản ứng hoàn tất, Pd/C được lọc dưới áp suất N_2 và được rửa với EtOH. Dung dịch đã lọc được cô và phân chia lại giữa EtOAc/dung dịch NaHCO3 chứa nước bão hòa. Lớp EtOAc được rửa với nước muối, được làm khô với Na2SO4 và cô. Cặn được tái kết tinh từ EtOAc(200 mL)/TBME (400 mL) nóng để tạo ra chất rắn màu trắng, không chảy. Tái kết tinh từ EtOAc (700 mL) nóng đã tạo ra (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng (54,3 g, 124 mmol, 67 %). MS-EI (m/z): [M+H]+ được quan sát: 439,0.

(R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon:

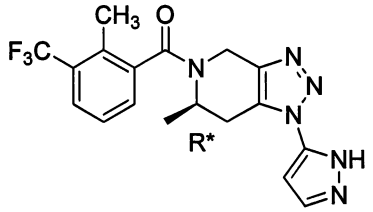
Tách bất đối (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon (54,3 g) được thực hiện trên chiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 85 % CO_2, 15 %

EtOH). Thu được 26,7 gam (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 – 8,29 (m, H), 7,99 – 7,86 (m, H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,64 – 7,29 (m, 4H), 5,87 – 5,75 (m, 0,7H), 5,15 – 5,01 (m, 0,6H), 4,71 – 4,58 (m, 0,3H), 4,57 – 4,46 (m, 0,4H), 3,61 – 3,46 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 0,3H), 3,27 – 3,09 (m, 1,2H), 3,00 – 2,72 (m, 1,5H), 1,67 – 1,59 (m, 1,7H), 1,51 – 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 0,8H), 1,44 – 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 0,5H). Phân tích nguyên tố: Lý thuyết: C, 54.74, H, 3.45, N, 12.77; được quan sát: C, 54,58, H, 3,58, N, 12,70.

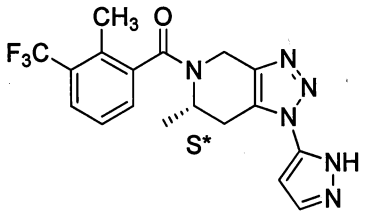
Hợp chất của Ví dụ 346 và 347 được điều chế bằng cách tách chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 154 sử dụng SFC (Chiralcel OD-H 5 µm 250*20 mm, pha động 80 % CO_2, 20 % hỗn hợp EtOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 (+$iPrNH_2$ 0,3 %)).

Ví dụ 346: (R*)-(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{17}F_3N_6O$, 390.1 m/z được tìm thấy; 391,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,36 – 11,01 (s, 0,6H), 10,55 – 10,26 (s, 0,4H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,46 – 7,24 (m, 2H), 6,87 – 6,80 (m, 1H), 5,93 – 5,69 (m, 1H), 4,61 – 4,26 (m, 1.7H), 4,19 – 4,07 (m, 0,3H), 3,58 – 2,91 (m, 2H), 2,57 – 2,18 (m, 3H), 1,45 – 1,15 (m, 3H).

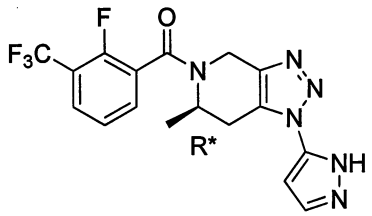
Ví dụ 347: (S*)-(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)metanon



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{17}F_3N_6O$, 390.1 m/z được tìm thấy; 391,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,36 – 11,01 (s, 0,6H), 10,55 – 10,26 (s, 0,4H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,46 – 7,24 (m, 2H), 6,87 – 6,80 (m, 1H), 5,93 – 5,69 (m, 1H), 4,61 – 4,26 (m, 1.7H), 4,19 – 4,07 (m, 0,3H), 3,58 – 2,91 (m, 2H), 2,57 – 2,18 (m, 3H), 1,45 – 1,15 (m, 3H).

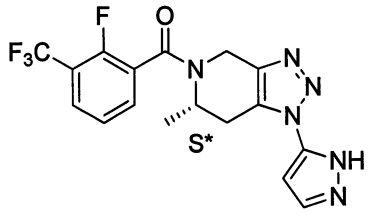
Hợp chất của Ví dụ 348 và 349 được điều chế bằng cách tách chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 189 sử dụng SFC (Chiralpak AD-H 5 µm 250*20 mm, pha động 80 % CO_2, 20 % hỗn hợp EtOH/iPrOH thể tích/thể tích thể tích/thể tích 50/50 (+$iPrNH_2$ 0,3 %)).

Ví dụ 348: (R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}F_4N_6O$, 394,1 m/z được tìm thấy; 395,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,70 – 10,39 (s, 0,6H), 10,29 – 9,98 (s, 0,4H), 7,78 – 7,31 (m, 4H), 6,90 – 6,80 (m, 1H), 5,93 – 5,58 (m, 1H), 4,73 – 4,16 (m, 2H), 3,49 – 2,96 (m, 2H), 1,44 – 1,10 (m, 3H).

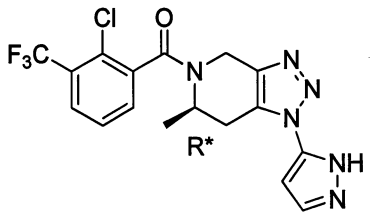
Ví dụ 349: (S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}F_4N_6O$, 394,1 m/z được tìm thấy; 395,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,70 – 10,39 (s, 0,6H), 10,29 – 9,98 (s, 0,4H), 7,78 – 7,31 (m, 4H), 6,90 – 6,80 (m, 1H), 5,93 – 5,58 (m, 1H), 4,73 – 4,16 (m, 2H), 3,49 – 2,96 (m, 2H), 1,44 – 1,10 (m, 3H).

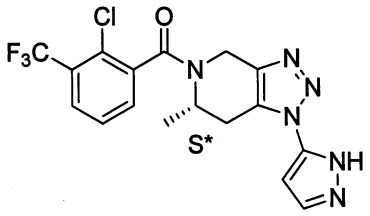
Hợp chất của Ví dụ 350 và 351 được điều chế bằng cách tách chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 210 sử dụng SFC (Chiralpak AD-H 5 µm 250*20 mm, pha động 80 % CO_2, 20 % hỗn hợp EtOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 (+$iPrNH_2$ 0,3 %)).

Ví dụ 350: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



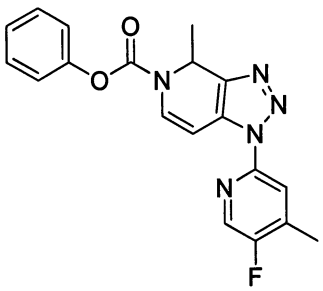
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,1 m/z được tìm thấy; 411,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,99 – 10,68 (s, 0,6H), 10,39 – 10,11 (s, 0,4H), 7,83 – 7,39 (m, 4H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 5,94 – 5,65 (m, 1H), 4,69 – 4,30 (m, 1,7H), 4,15 – 4,03 (m, 0,3H), 3,54 – 2,94 (m, 2H), 1,44 – 1,15 (m, 3H).

Ví dụ 351: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,1 m/z được tìm thấy, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,99 – 10,68 (s, 0,6H), 10,39 – 10,11 (s, 0,4H), 7,83 – 7,39 (m, 4H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 5,94 – 5,65 (m, 1H), 4,69 – 4,30 (m, 1,7H), 4,15 – 4,03 (m, 0,3H), 3,54 – 2,94 (m, 2H), 1,44 – 1,15 (m, 3H).

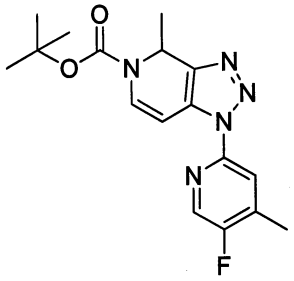
Chất trung gian Q: phenyl 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat.



Bước A: phenyl 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat. Dưới áp suất 1 atm nitơ, MeMgBr 3,0 M trong Et_2O (2,04 mL, 6,11 mmol) được bổ sung cho hỗn hợp 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (700 mg, 3,05 mmol) trong THF tại -78C. Sau 5 phút, phenyl cloroformat (0,58 mL, 4,58 mmol) được bổ sung từ từ cho hỗn hợp phản ứng tại -78C. Hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy tại -78C trong 10 phút nữa và sau đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt với NH_4Cl(ch.n) bão hòa (30 mL). Nước (15 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô với MgSO4 khan, được lọc và cô dưới chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất tiêu đề. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}FN_5O_2$, 365,13; m/z được tìm thấy, 366,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz,

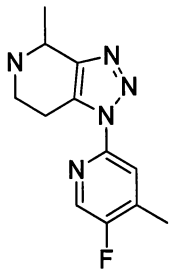
$CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 3H), 6,75 – 6,61 (m, 1H), 6,08 – 5,87 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 3H), 1,68 – 1,37 (m, 3H).

Chất trung gian R: tert-butyl 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat.



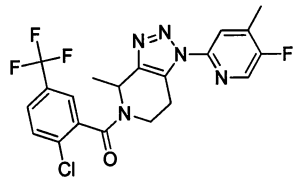
Bước B: tert-butyl 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat. Dưới áp suất 1 atm nitơ, huyền phù của KOtBu (332 mg, 2,96 mmol) trong THF (3 mL) được bổ sung cho hỗn hợp phenyl 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-carboxylat (900 mg, 2,46 mmol) trong THF ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, nước (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được tách chiết bằng cách sử dụng EtOAc (3 x 45 mL). Các Pha hữu cơ kết hợp được rửa với NaOH 0,5N (1 x 150 mL), được làm khô với $MgSO_4$, được lọc và cô dưới chân không để tạo ra sản phẩm tiêu đề. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{20}FN_5O_2$, 345,16; m/z được tìm thấy, 346,00 $[M+H]^+$.

Chất trung gian S: 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin.



Bước C: 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Hỗn hợp 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (250 mg, 0,72 mmol) và oxit platin (IV) (65,7 mg, 0,29 mmol) trong MeOH (9 mL) được cho phép khuấy ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển hyđro (1 atm, bóng khí). Sau 16 giờ, sự chuyển hóa hoàn tất được quan sát và hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc xi lanh acrodisc. Sau đó nguyên liệu thô được hòa tan trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được thổi với nitơ và TFA (2,31 mL, 30,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được dập tắt với $NaHCO_3$(ch.n) (40 mL) bão hòa. Hỗn hợp được tách chiết bằng cách sử dụng DCM (3 x 50 mL). Các hữu cơ kết hợp được kết hợp, làm khô với MgSO4 khan, được lọc và cô dưới chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{12}H_{14}FN_5$, 247,12; m/z được tìm thấy 248,00 $[M+H]^+$.

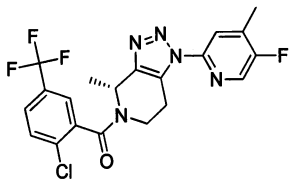
Ví dụ 352: (2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



HATU (126,9 mg, 0,33 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của Chất trung gian S (75 mg, 0,30 mmol), axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic (68,1 mg, 0,30) và bazơ Hunig (0,11 mL, 0,61 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, DCM (15 mL) và NaHCO3(ch.n) (15 mL) bão hòa được bổ sung. Hỗn hợp được tách chiết với DCM (3 x 25 mL). Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, được lọc và cô dưới chân không. Sản phẩm tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên hệ thống điều chế Agilent với cột XBridge C18 OBD 50x100 tách rửa với 5 đến 99 % (NH_4OH 0,05 % trong H_2O)/ACN trong 17 phút. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z được tìm thấy

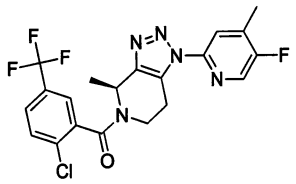
453.90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,14 (m, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,69 – 7,37 (m, 3H), 6,10 – 6,00 (m, 0,6H), 5,16 – 5,04 (m, 0,4H), 4,93 – 4,70 (m, 0,4H), 3,65 – 2,95 (m, 3,6H), 2,43 (s, 3H), 1,77 – 1,43 (m, 3H).

Ví dụ 353: (R*)-(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



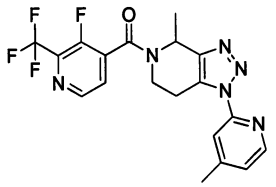
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 352 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z được tìm thấy 453.90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,14 (m, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,69 – 7,37 (m, 3H), 6,10 – 6,00 (m, 0,6H), 5,16 – 5,04 (m, 0,4H), 4,93 – 4,70 (m, 0,4H), 3,65 – 2,95 (m, 3,6H), 2,43 (s, 3H), 1,77 – 1,43 (m, 3H).

Ví dụ 354: (S*)-(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



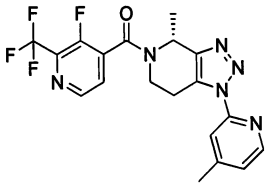
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 352 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 . Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z được tìm thấy 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,14 (m, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,69 – 7,37 (m, 3H), 6,10 – 6,00 (m, 0,6H), 5,16 – 5,04 (m, 0,4H), 4,93 – 4,70 (m, 0,4H), 3,65 – 2,95 (m, 3,6H), 2,43 (s, 3H), 1,77 – 1,43 (m, 3H).

Ví dụ 355: (3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



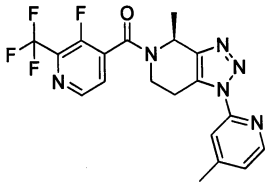
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 352 bằng cách thay thế axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic cho axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic và 1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin trong Bước A, và thay thế oxit platin (IV) với Pd/C 10 % (đương lượng 0,05) trong Bước C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho$C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,13; m/z được tìm thấy 420,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,56 (m, 1H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,01 (q, J = 6,7 Hz, 0,6H), 5,09 – 5,00 (m, 0,4H), 4,80 (q, J = 6,7 Hz, 0,4H), 3,66 – 3,08 (m, 3,6H), 2,48 (s, 3H), 1,73 – 1,54 (m, 3H).

Ví dụ 356: (R*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 355 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa iPr $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,13; m/z được tìm thấy 420,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,56 (m, 1H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,01 (q, J = 6,7 Hz, 0,6H), 5,09 – 5,00 (m, 0,4H), 4,80 (q, J = 6,7 Hz, 0,4H), 3,66 – 3,08 (m, 3,6H), 2,48 (s, 3H), 1,73 – 1,54 (m, 3H).

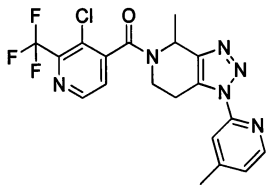
Ví dụ 357: (S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 355 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm,

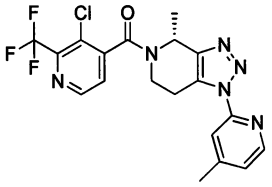
250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (99,53 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,13; m/z được tìm thấy 420,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,56 (m, 1H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,01 (q, J = 6,7 Hz, 0,6H), 5,09 – 5,00 (m, 0,4H), 4,80 (q, J = 6,7 Hz, 0,4H), 3,66 – 3,08 (m, 3,6H), 2,48 (s, 3H), 1,73 – 1,54 (m, 3H).

Ví dụ 358: (3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



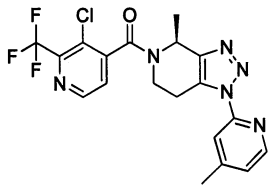
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 355 bằng cách thay thế axit 3-clo-2-(triflometyl)isonicotinic cho axit 3-flo-2-(triflometyl) isonicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,10; m/z được tìm thấy 436.90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 – 8,58 (m, 1H), 8,40 – 8,24 (m, 1H), 8,04 – 7,92 (m, 1H), 7,55 – 7,12 (m, 2H), 6,10 – 5,99 (m, 0,6H), 5,14 – 5,04 (m, 0,4H), 4,85 – 4,63 (m, 0,4H), 3,62 – 2,99 (m, 3,6H), 2,55 – 2,45 (s, 3H), 1,77 – 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 359: (R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 358 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,10; m/z được tìm thấy 436,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 – 8,59 (m, 1H), 8,39 – 8,26 (m, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,54 – 7,12 (m, 2H), 6,09 – 5,99 (m, 0,6H), 5,14 – 5,04 (m, 0,4H), 4,84 – 4,64 (m, 0,4H), 3,62 – 3,00 (m, 3,6H), 2,49 (s, 3H), 1,79 – 1,48 (m, 3H).

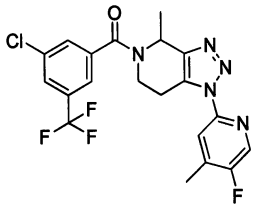
Ví dụ 360: (S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 358 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho

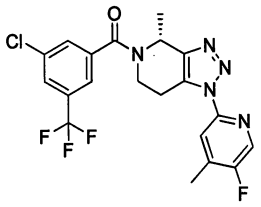
$C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,10; m/z được tìm thấy 436,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 – 8,59 (m, 1H), 8,39 – 8,26 (m, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,54 – 7,12 (m, 2H), 6,09 – 5,99 (m, 0,6H), 5,14 – 5,04 (m, 0,4H), 4,84 – 4,64 (m, 0,4H), 3,62 – 3,00 (m, 3,6H), 2,49 (s, 3H), 1,79 – 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 361: (3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 352 bằng cách thay thế axit 3-clo-5-(triflometyl)benzoic cho axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z được tìm thấy 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,18 (m, 1H), 8,09 – 7,97 (m, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 6,06 – 5,82 (m, 0,5H), 5,19 – 4,76 (m, 0,8H), 3,98 – 3,68 (m, 0,5H), 3,62 – 3,02 (m, 3,2H), 2,44 (s, 3H), 1,79 – 1,48 (m, 3H).

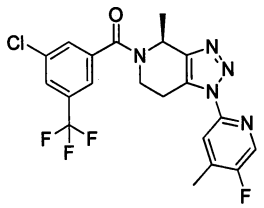
Ví dụ 362: (R*)-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 361 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm)

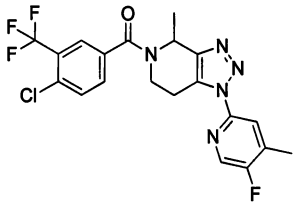
và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 . Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,13 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z tìm được 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,18 (m, 1H), 8,09 – 7,97 (m, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 6,06 – 5,82 (m, 0,5H), 5,19 – 4,76 (m, 0,8H), 3,98 – 3,68 (m, 0,5H), 3,62 – 3,02 (m, 3,2H), 2,44 (s, 3H), 1,79 – 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 363: (S*)-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



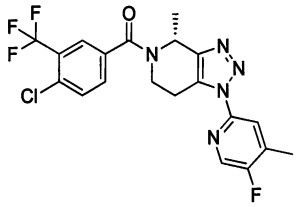
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 361 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 . Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z tìm được 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,18 (m, 1H), 8,09 – 7,97 (m, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 6,06 – 5,82 (m, 0,5H), 5,19 – 4,76 (m, 0,8H), 3,98 – 3,68 (m, 0,5H), 3,62 – 3,02 (m, 3,2H), 2,44 (s, 3H), 1,79 – 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 364: (4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 352 bằng cách thay thế axit 4-clo-3-(triflometyl)benzoic cho axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z tìm được 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 – 7,96 (m, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 6,07 – 5,80 (m, 0,4H), 5,21 – 4,73 (s, 0,8H), 4,07 – 3,66 (m, 0,4H), 3,59 – 2,96 (m, 3,4H), 2,49 – 2,35 (m, 3H), 1,69 – 1,61 (m, 3H).

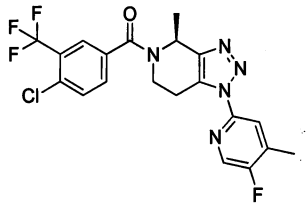
Ví dụ 365: (R*)-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 364 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 . Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho

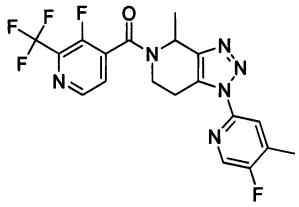
$C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z được tìm thấy 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 – 7,96 (m, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 6,07 – 5,80 (m, 0,4H), 5,21 – 4,73 (s, 0,8H), 4,07 – 3,66 (m, 0,4H), 3,59 – 2,96 (m, 3,4H), 2,49 – 2,35 (m, 3H), 1,69 – 1,61 (m, 3H).

Ví dụ 366: (S*)-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



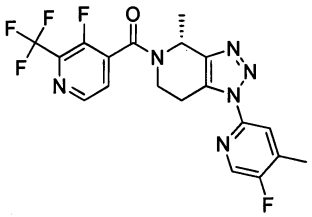
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 364 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 . Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z tìm được 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 – 7,96 (m, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 6,07 – 5,80 (m, 0,4H), 5,21 – 4,73 (s, 0,8H), 4,07 – 3,66 (m, 0,4H), 3,59 – 2,96 (m, 3,4H), 2,49 – 2,35 (m, 3H), 1,69 – 1,61 (m, 3H).

Ví dụ 367: (3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 352 bằng cách thay thế axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic cho axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}F_5N_6O$, 438,12; m/z tìm được 438,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,56 (m, 1H), 8,28 – 8,15 (m, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 1H), 7,66 – 7,46 (m, 1H), 6,01 (q, J = 6,6 Hz, 0,6H), 5,08 – 5,00 (m, 0,4H), 4,80 (q, J = 6,6 Hz, 0,4H), 3,71 – 3,03 (m, 3,6H), 2,52 – 2,38 (m, 3H), 1,78 – 1,56 (m, 3H).

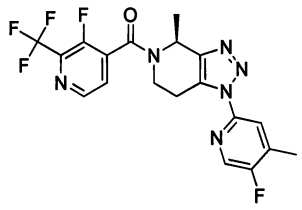
Ví dụ 368: (R*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 367 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}F_5N_6O$, 438,12; m/z tìm được 439,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,56 (m, 1H), 8,28 – 8,15 (m, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 1H), 7,66 – 7,46 (m, 1H), 6,01 (q, J = 6,6 Hz, 0,6H),

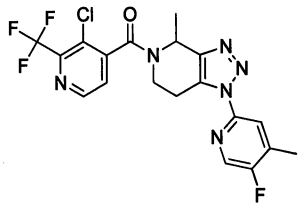
5,08 – 5,00 (m, 0,4H), 4,80 (q, J = 6,6 Hz, 0,4H), 3,71 – 3,03 (m, 3,6H), 2,52 – 2,38 (m, 3H), 1,78 – 1,56 (m, 3H).

Ví dụ 369: (S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



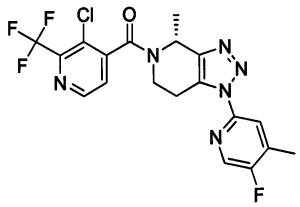
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 367 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}F_5N_6O$, 438,12; m/z tìm được 439,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,56 (m, 1H), 8,28 – 8,15 (m, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 1H), 7,66 – 7,46 (m, 1H), 6,01 (q, J = 6,6 Hz, 0,6H), 5,08 – 5,00 (m, 0,4H), 4,80 (q, J = 6,6 Hz, 0,4H), 3,71 – 3,03 (m, 3,6H), 2,52 – 2,38 (m, 3H), 1,78 – 1,56 (m, 3H).

Ví dụ 370 (3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



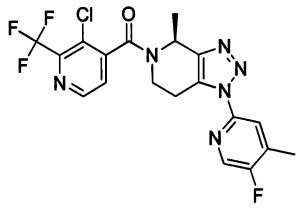
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 352 bằng cách thay thế axit 3-clo-2-(triflometyl)isonicotinic cho axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,09; m/z tìm được 454.90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 – 8,59 (m, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,52 – 7,26 (m, 1H), 6,08 – 5,98 (m, 0,6H), 5,12 – 5,04 (m, 0,4H), 4,83 – 4,63 (m, 0,4H), 3,60 – 2,97 (m, 3,6H), 2,49 – 2,40 (m, 3H), 1,76 – 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 371: (R*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



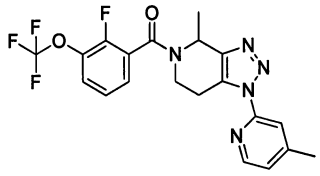
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 370 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 μm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,09; m/z tìm được 454,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 – 8,59 (m, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,52 – 7,26 (m, 1H), 6,08 – 5,98 (m, 0,6H), 5,12 – 5,04 (m, 0,4H), 4,83 – 4,63 (m, 0,4H), 3,60 – 2,97 (m, 3,6H), 2,49 – 2,40 (m, 3H), 1,76 – 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 372: (S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 370 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % iPrOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (99,1 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,09; m/z tìm được 454.90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 – 8,59 (m, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,52 – 7,26 (m, 1H), 6,08 – 5,98 (m, 0,6H), 5,12 – 5,04 (m, 0,4H), 4,83 – 4,63 (m, 0,4H), 3,60 – 2,97 (m, 3,6H), 2,49 – 2,40 (m, 3H), 1,76 – 1,48 (m, 3H).

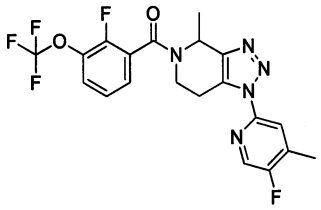
Ví dụ 373: (2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 355 bằng cách thay thế axit 2-flo-3-(triflometoxy)benzoic cho axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}F_4N_5O_2$, 435,13; m/z tìm được 435,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 – 8,20 (m, 1H), 8,05 – 7,89 (m, 1H), 7,49 – 7,05 (m, 4H), 6,10 – 5,94 (m, 0,6H), 5,10 –

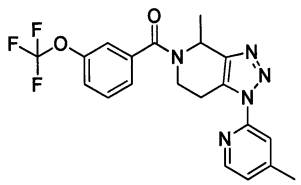
5,01 (m, 0,4H), 4,95 – 4,86 (m, 0,4H), 3,79 – 2,94 (m, 3,6H), 2,48 (s, 3H), 1,77 – 1,44 (m, 3H).

Ví dụ 374: (2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 352 bằng cách thay thế axit 2-flo-3-(triflometoxy)benzoic cho axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}F_5N_5O_2$, 453,12; m/z tìm được 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 – 8,14 (m, 1H), 8,09 – 7,97 (m, 1H), 7,47 – 7,20 (m, 3H), 6,09 – 5,95 (m, 0,6H), 5,08 – 5,01 (m, 0,4H), 4,93 – 4,86 (m, 0,4H), 3,76 – 3,67 (m, 0,6H), 3,54 – 2,99 (m, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 3H), 1,72 – 1,50 (m, 3H).

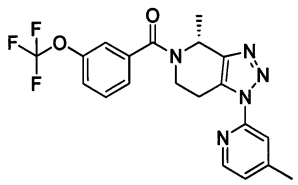
Ví dụ 375: (4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế 1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và axit 3-(triflometoxy)benzoic trong bước A cho Chất trung gian 12. Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất

tiêu đề. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{18}F_3N_5O_2$, 417,14; m/z tìm được 417,95 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 – 8,22 (m, 1H), 8,06 – 7,87 (m, 1H), 7,55 – 7,07 (m, 5H), 6,08 – 5,81 (m, 0,5H), 5,19 – 4,74 (m, 0,8H), 4,04 – 3,71 (m, 0,4H), 3,57 – 2,97 (m, 3,3H), 2,59 – 2,26 (s, 3H), 1,82 – 1,40 (s, 3H).

Ví dụ 376: (R*)-(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon



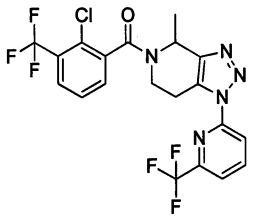
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 375 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 . Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD (5 µm, 250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{18}F_3N_5O_2$, 417,14; m/z tìm được 417,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 – 8,22 (m, 1H), 8,06 – 7,87 (m, 1H), 7,55 – 7,07 (m, 5H), 6,08 – 5,81 (m, 0,5H), 5,19 – 4,74 (m, 0,8H), 4,04 – 3,71 (m, 0,4H), 3,57 – 2,97 (m, 3,3H), 2,59 – 2,26 (s, 3H), 1,82 – 1,40 (s, 3H).

Ví dụ 377: (S*)-(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-(triflometoxy)phenyl)metanon

Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 375 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng

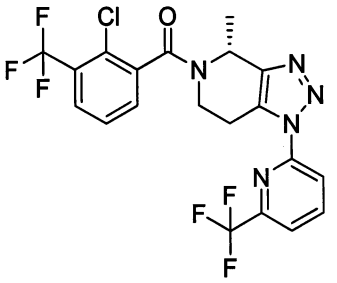
cách sử dụng cột CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % MeOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{18}F_3N_5O_2$, 417,14; m/z tìm được 417,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 – 8,22 (m, 1H), 8,06 – 7,87 (m, 1H), 7,55 – 7,07 (m, 5H), 6,08 – 5,81 (m, 0,5H), 5,19 – 4,74 (m, 0,8H), 4,04 – 3,71 (m, 0,4H), 3,57 – 2,97 (m, 3,3H), 2,59 – 2,26 (s, 3H), 1,82 – 1,40 (s, 3H).

Ví dụ 378: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



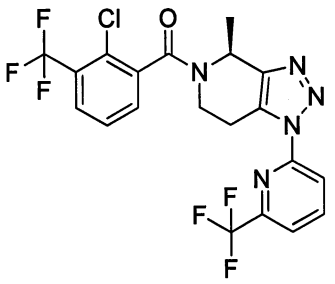
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin trong bước A. Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan, tiếp theo là phép sắc ký trên hệ thống điều chế Agilent với cột XBridge C18 OBD 50x100 mm tách rửa với 5 đến 99 % (NH_4OH 0,05 % trong H_2O)/ACN trong 17 phút để tạo ra hợp chất tiêu đề. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{14}ClF_6N_5O$, 489,08; m/z tìm được 489,80 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 – 8,37 (m, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 2H), 7,59 – 7,28 (m, 2H), 6,14 – 6,01 (m, 0,6H), 5,19 – 5,10 (m, 0,3H), 4,91 – 4,72 (m, 0,4H), 3,71 – 2,98 (m, 3,7H), 1,74 – 1,47 (m, 3H).

Ví dụ 379: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 378 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm, 250x21,1 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{14}ClF_6N_5O$, 489,08; m/z tìm được 489,80 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 – 8,37 (m, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 2H), 7,59 – 7,28 (m, 2H), 6,14 – 6,01 (m, 0,6H), 5,19 – 5,10 (m, 0,3H), 4,91 – 4,72 (m, 0,4H), 3,71 – 2,98 (m, 3,7H), 1,74 – 1,47 (m, 3H).

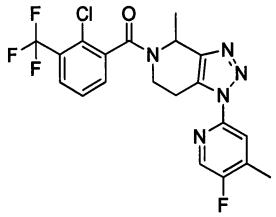
Ví dụ 380: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 378 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm, 250x21,1 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác

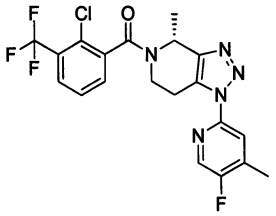
nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{14}ClF_6N_5O$, 489,08; m/z được tìm thấy 489,80 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 – 8,37 (m, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 2H), 7,59 – 7,28 (m, 2H), 6,14 – 6,01 (m, 0,6H), 5,19 – 5,10 (m, 0,3H), 4,91 – 4,72 (m, 0,4H), 3,71 – 2,98 (m, 3,7H), 1,74 – 1,47 (m, 3H).

Ví dụ 381: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



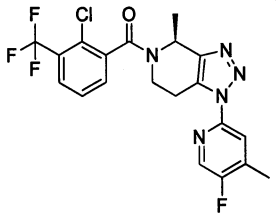
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế 1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin trong bước A cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin. Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z tìm được 454,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,13 (m, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,58 – 7,28 (m, 2H), 6,10 – 6,01 (m, 0,6H), 5,15 – 5,07 (m, 0,4H), 4,89 – 4,70 (m, 0,4H), 3,64 – 2,94 (m, 3,6H), 2,47 – 2,37 (m, 3H), 1,72 – 1,42 (m, 3H).

Ví dụ 382: (R*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 381 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm, 250x21,1 mm) và pha động 65 % CO_2, 35 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z được tìm thấy 453,90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,13 (m, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,58 – 7,28 (m, 2H), 6,10 – 6,01 (m, 0,6H), 5,15 – 5,07 (m, 0,4H), 4,89 – 4,70 (m, 0,4H), 3,64 – 2,94 (m, 3,6H), 2,47 – 2,37 (m, 3H), 1,72 – 1,42 (m, 3H).

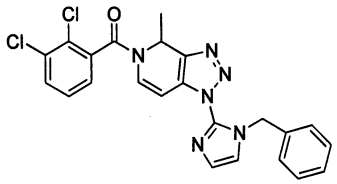
Ví dụ 383: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flo-4-metylpyriđin-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 381 được thực hiện bằng cách sử dụng cột WHELK O1 (S,S) (5 µm, 250x21,1 mm) và pha động 65 % CO_2, 35 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng WHELK O1 (S,S) (250x4,6 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời

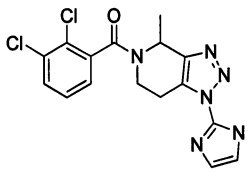
gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,10; m/z tìm được 453.90 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,13 (m, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,58 – 7,28 (m, 2H), 6,10 – 6,01 (m, 0,6H), 5,15 – 5,07 (m, 0,4H), 4,89 – 4,70 (m, 0,4H), 3,64 – 2,94 (m, 3,6H), 2,47 – 2,37 (m, 3H), 1,72 – 1,42 (m, 3H).

Chất trung gian T: (1-(1-benzyl-1H-imiđazol-2-yl)-4-metyl-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2,3-điclophenyl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Chất trung gian 159 bằng cách thay thế 1-(1-benzyl-1H-imiđazol-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 14 cho Chất trung gian 12 trong Bước A. Hợp chất tiêu đề không được tinh chế tiếp sau khi tách chiết. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{18}Cl_2N_6O$, 464,09; m/z tìm được 465,10 $[M+H]^+$.

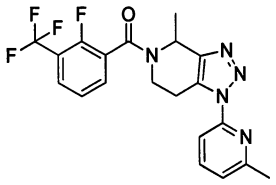
Ví dụ 384: (1-(1H-imiđazol-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2,3-điclophenyl)metanon



Hỗn hợp Chất trung gian T (80 mg, 0,17 mmol) và $Pd(OH)_2/C$ 20 % (18,0 mg, 0,03 mmol) trong MeOH được phép khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất hyđro (bóng khí, 1 atm). Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc xi lanh acrodisc. Phần lọc được cô dưới chân không và hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký

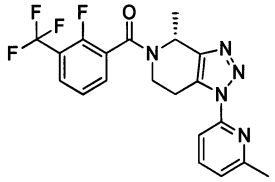
trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan, tiếp theo là phép sắc ký trên hệ thống điều chế Agilent với cột XBridge C18 OBD 50x100 mm tách rửa với 5 đến 99 % (NH_4OH 0,05 % trong H_2O)/ACN trong 17 phút để tạo ra hợp chất tiêu đề. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{14}Cl_2N_6O$, 376,06; m/z tìm được 377,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,15 – 9,91 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,38 – 6,98 (m, 4H), 6,10 – 5,98 (m, 0,6H), 5,18 – 5,11 (m, 0,4H), 4,95 – 4,72 (m, 0,4H), 3,71 – 2,91 (m, 3,6H), 1,70 – 1,43 (m, 3H).

Ví dụ 385: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



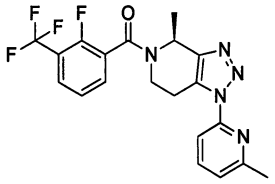
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế 1-(6-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và thay thế Chất trung gian 13 bằng Chất trung gian 12 trong Bước A. Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}F_4N_5O$, 419,14; m/z tìm được 420,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 6,10 – 5,97 (m, 0,6H), 5,11 – 5,01 (m, J = 13,2, 5,3 Hz, 0,4H), 4,95 – 4,85 (m, 0,4H), 3,77 – 3,68 (m, 0,6H), 3,61 – 2,95 (m, 3H), 2,63 – 2,49 (m, 3H), 1,76 – 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 386: (R*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 385 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}F_4N_5O$, 419,14; m/z tìm được 420,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 6,10 – 5,97 (m, 0,6H), 5,11 – 5,01 (m, J = 13,2, 5,3 Hz, 0,4H), 4,95 – 4,85 (m, 0,4H), 3,77 – 3,68 (m, 0,6H), 3,61 – 2,95 (m, 3H), 2,63 – 2,49 (m, 3H), 1,76 – 1,48 (m, 3H).

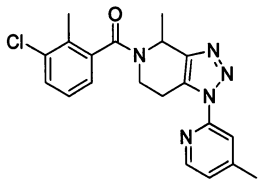
Ví dụ 387: (S*)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 385 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD-H (250x4,6 mm) và pha động 80 % CO_2, 20 % EtOH trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất,

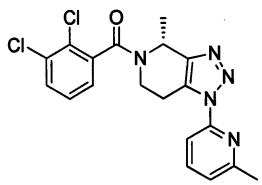
thời gian lưu là 3,63 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{17}F_4N_5O$, 419,14; m/z tìm được 420,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 6,10 – 5,97 (m, 0,6H), 5,11 – 5,01 (m, J = 13,2, 5,3 Hz, 0,4H), 4,95 – 4,85 (m, 0,4H), 3,77 – 3,68 (m, 0,6H), 3,61 – 2,95 (m, 3H), 2,63 – 2,49 (m, 3H), 1,76 – 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 388: (3-clo-2-metylphenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



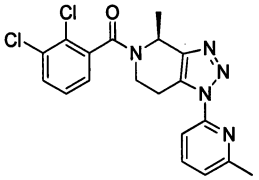
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 159 bằng cách thay thế 1-(4-metylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin cho 1-(3,5-đimetylpyriđin-2-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin và 3-clo-2-metylbenzoyl clorua cho Chất trung gian 12 trong bước A. Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}ClN_5O$, 381,14; m/z tìm được 382,20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 – 8,20 (m, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 1H), 7,30 – 6,85 (m, 3H), 6,14 – 5,99 (m, 0,5H), 5,17 – 4,96 (m, 0,5H), 4,77 (q, J = 6,7 Hz, 0,3H), 3,74 – 2,94 (m, 3,7H), 2,55 – 2,06 (m, 6H), 1,77 – 1,56 (m, 3H).

Ví dụ 389: (R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



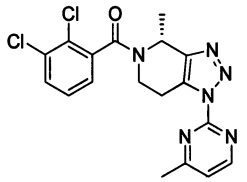
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 233 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD (5 µm, 250x30 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$, 401,08 m/z tìm được, 402,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 – 7,87 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,35 – 6,99 (m, 3H), 6,10 – 5,98 (m, 0,6H), 5,14 – 5,03 (m, 0,4H), 4,98 – 4,73 (m, 0,4H), 3,70 – 2,95 (m, 3,6H), 2,62 – 2,46 (m, 3H), 1,74 – 1,43 (m, 3H).

Ví dụ 390: (S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



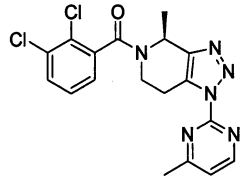
Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 233 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD (5 µm, 250x30 mm) và pha động 50 % CO_2, 50 % MeOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$, 401,08 m/z tìm được, 402,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 – 7,87 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,35 – 6,99 (m, 3H), 6,10 – 5,98 (m, 0,6H), 5,14 – 5,03 (m, 0,4H), 4,98 – 4,73 (m, 0,4H), 3,70 – 2,95 (m, 3,6H), 2,62 – 2,46 (m, 3H), 1,74 – 1,43 (m, 3H).

Ví dụ 391: (R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 225 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}Cl_2N_6O$, 402,08 m/z tìm được, 403,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 – 8,63 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,37 – 6,96 (m, 3H), 6,14 – 5,99 (m, 0,5H), 5,16 – 5,06 (m, 0,5H), 5,00 – 4,74 (m, 0,5H), 3,70 – 2,95 (m, 3,5H), 2,70 – 2,59 (m, 3H), 1,75 – 1,45 (m, 3H).

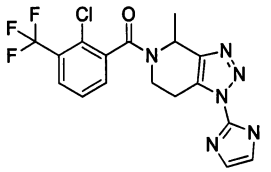
Ví dụ 392: (S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 225 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và

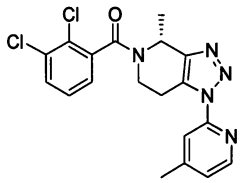
pha động 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa $iPrNH_2$ 0,3 % trong 7 phút. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{16}Cl_2N_6O$, 402,08 m/z tìm được, 403,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 – 8,63 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,37 – 6,96 (m, 3H), 6,14 – 5,99 (m, 0,5H), 5,16 – 5,06 (m, 0,5H), 5,00 – 4,74 (m, 0,5H), 3,70 – 2,95 (m, 3,5H), 2,70 – 2,59 (m, 3H), 1,75 – 1,45 (m, 3H).

Ví dụ 393: (1-(1H-imiđazol-2-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)metanon



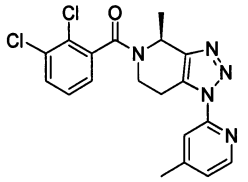
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 384 bằng cách thay thế Chất trung gian 12 bằng Chất trung gian 14 trong Bước A và thay thế $Pd(OH)_2/C$ 20 % bằng Pd/C 10 % (đương lượng 0,3). Sự hyđro hóa xuất hiện trong máy lắc Parr ở nhiệt độ phòng dưới áp suất hyđro (30 PSI). Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng phép sắc ký trên hệ thống Điều chế Agilent với cột XBridge C18 OBD 50x100 mm tách rửa với 5 đến 99 % (NH_4OH 0,05 % trong H_2O)/ACN trong 17 phút, tiếp theo là phép sắc ký trên SiO_2 tách rửa với EtOAc/hexan. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,09; m/z được tìm thấy 411,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,16 – 9,88 (m, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,59 – 7,28 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,11 – 5,99 (m, 0,7H), 5,19 – 5,12 (m, 0,3H), 4,89 – 4,70 (m, 0,3H), 3,68 – 3,11 (m, 3,3H), 3,02 – 2,89 (m, 0,4H), 1,73 – 1,45 (m, 3H).

Ví dụ 394: (R*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 237 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$, 401,08 m/z được tìm thấy, 402,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 – 8,21 (m, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,37 – 7,00 (m, 3H), 6,13 – 5,99 (m, 0,6H), 5,15 – 5,04 (m, 0,4H), 4,98 – 4,73 (m, 0,4H), 3,67 – 2,96 (m, 3,6H), 2,52 – 2,40 (m, 3H), 1,80 – 1,42 (m, 3H).

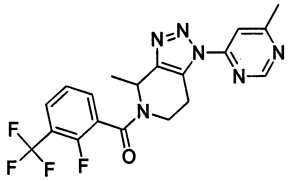
Ví dụ 395: (S*)-(2,3-điclophenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 237 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALCEL OD (250x4,6 mm) và pha động 70 % CO_2, 30 % EtOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời

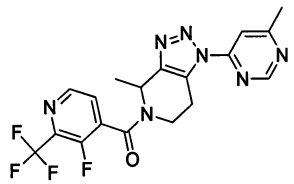
gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$, 401,08 m/z được tìm thấy, 402,10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 – 8,21 (m, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,37 – 7,00 (m, 3H), 6,13 – 5,99 (m, 0,6H), 5,15 – 5,04 (m, 0,4H), 4,98 – 4,73 (m, 0,4H), 3,67 – 2,96 (m, 3,6H), 2,52 – 2,40 (m, 3H), 1,80 – 1,42 (m, 3H).

Ví dụ 396: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



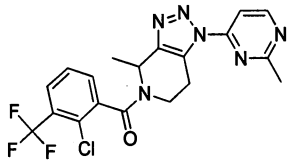
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,1; m/z tìm được 421,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,77 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,20-2,98 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 397: (3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



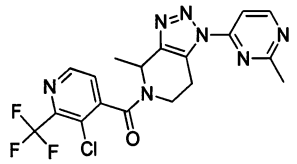
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}F_4N_7O$, 421,1; m/z tìm được 422,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 5,76 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 398: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



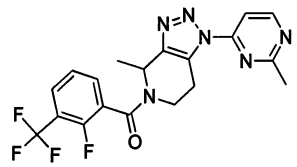
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,1; m/z tìm được 436,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO) δ 8,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11-7,93 (m, 2H), 7,93-7,75 (m, 1H), 7,75-7,52 (m, 1H), 5,89-5,70 (m, 1H), 3,64-3,42 (m, 2H), 3,24-2,96 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,71-1,50 (m, 3H).

Ví dụ 399: (3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



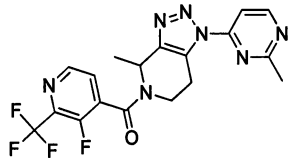
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_3N_7O$, 437,1; m/z tìm được 438,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (XXX MHz, DMSO) δ 8,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 5,88-5,78 (m, 1H), 3,65-3,41 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,24-3,03 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,62-1,56 (m, 3H).

Ví dụ 400: (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



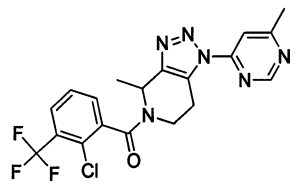
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}F_4N_6O$, 420,1; m/z tìm được 421,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO) δ 8,97-8,88 (m, 1H), 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,91-7,80 (m, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,24-2,95 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

Ví dụ 401: (3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(2-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



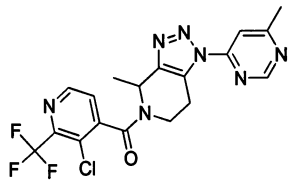
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}F_4N_7O$, 421,1; m/z tìm được 422,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO) δ 8,93 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,76 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,84-3,67 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,25-3,03 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 402: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



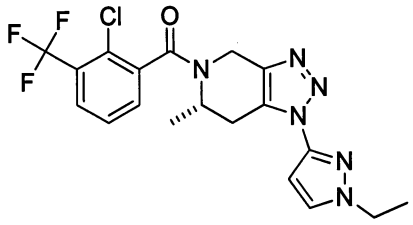
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,1; m/z tìm được 437,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94-7,58 (m, 2H), 5,87-5,84 (m, 1H), 3,61-3,41 (m, 2H), 3,28-2,99 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 403: (3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(6-metylpyrimiđin-4-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



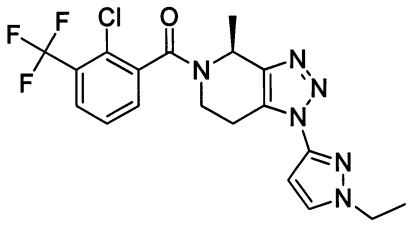
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{15}ClF_3N_7O$, 437,1; m/z tìm được 438,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,78 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,58-3,41 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 404: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



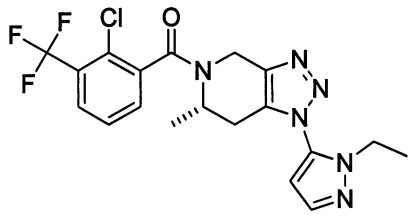
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 3-aziđo-1-etyl-1H-pyrazol thay vì 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1 và 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua thay vì 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong Bước 3. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250x20 mm), pha động: 85 % CO_2, 15 % iPrOH). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,57 – 7,38 (m, 3H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 5,86 – 5,61 (m, 1H), 4,62 – 4,03 (m, 4H), 3,42 – 2,91 (m, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 3H), 1,37 – 1,16 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O$, 438,8; m/z tìm được, 439,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 405: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



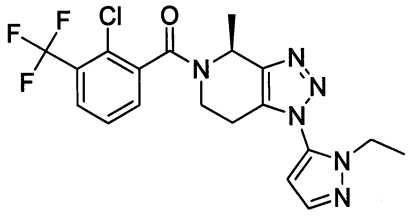
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 404 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay vì đồng phân vị trí chính trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 85 % CO_2, 15 % iPrOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 3H), 6,70 – 6,63 (m, 1H), 6,11 – 5,06 (m, 1H), 4,89 – 2,79 (m, 6H), 1,75 – 1,44 (m, 6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O$, 438,8; m/z tìm được, 439,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 406: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



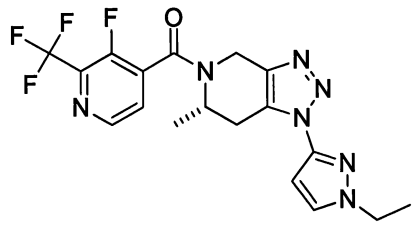
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 5-aziđo-1-etyl-1H-pyrazol thay vì 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1 và 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua thay vì 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong Bước 3. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 88 % CO_2, 12 % iPrOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 – 7,76 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 2H), 6,38 – 6,27 (m, 1H), 5,89 – 5,61 (m, 1H), 4,63 – 4,05 (m, 4H), 3,17 – 2,35 (m, 2H), 1,44 – 1,36 (m, 3H), 1,34 – 1,15 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O$, 438,8; m/z tìm được, 439,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 407: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 406 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay vì đồng phân vị trí chính trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 88 % CO_2, 12 % iPrOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 1H), 7,58 – 7,31 (m, 2H), 6,39 – 6,27 (m, 1H), 6,13 – 5,09 (m, 1H), 4,93 – 3,08 (m, 4H), 2,99 – 2,44 (m, 2H), 1,77 – 1,34 (m, 6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O$, 438,8; m/z tìm được, 439,3 $[M+H]^+$.

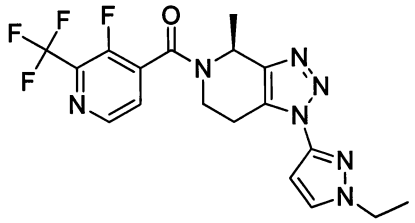
Ví dụ 408: (S)-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 3-aziđo-1-etyl-1H-pyrazol thay vì 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1 và axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic thay vì 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong Bước 3. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK IC 5 µm 250x20 mm), pha động: 60 % CO_2, 40 %

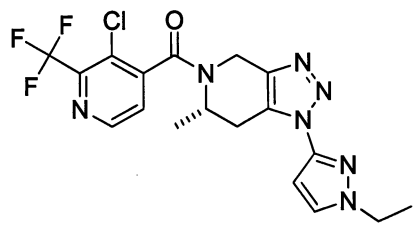
iPOH(iPrNH$_2$ 0,3 %). ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$) δ 8,68 – 8,53 (m, 1H), 7,65 – 7,41 (m, 2H), 6,73 – 6,60 (m, 1H), 6,07 – 5,00 (m, 1H), 4,82 – 2,89 (m, 6H), 1,71 – 1,48 (m, 6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{17}F_4N_7O$, 423,8; m/z tìm được, 424,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 409: (S)-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 408 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay vì đồng phân vị trí chính trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK IC 5 µm 250x20 mm), pha động: 60 % CO_2, 40 % iPOH(iPrNH$_2$ 0,3 %). ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl$_3$) δ 8,65 – 8,57 (m, 1H), 7,69 – 7,43 (m, 2H), 6,73 – 6,65 (m, 1H), 5,88 – 5,50 (m, 1H), 4,73 – 4,05 (m, 4H), 3,40 – 3,03 (m, 2H), 1,57 – 1,24 (m, 6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{17}F_4N_7O$, 423,8; m/z tìm được, 424,1 $[M+H]^+$.

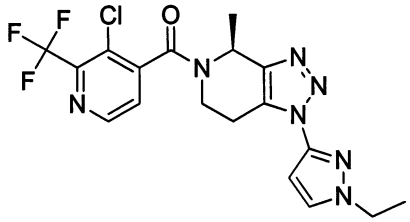
Ví dụ 410: (S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 3-aziđo-1-etyl-1H-pyrazol thay vì 2-aziđo-5-

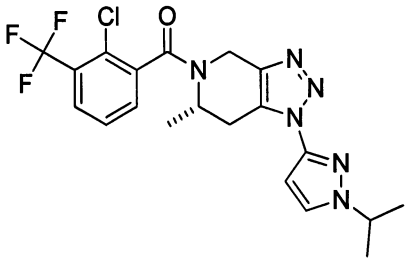
flopyrimiđin trong Bước 1 và axit 3-clo-2-(triflometyl)isonicotinic thay vì 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong Bước 3. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 85 % CO_2, 15 % MeOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 – 8,61 (m, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 2H), 6,73 – 6,65 (m, 1H), 5,85 – 5,57 (m, 1H), 4,65 – 3,95 (m, 4H), 3,43 – 2,97 (m, 2H), 1,57 – 1,20 (m, 6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{17}ClF_3N_7O$, 439,8; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 411: (S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



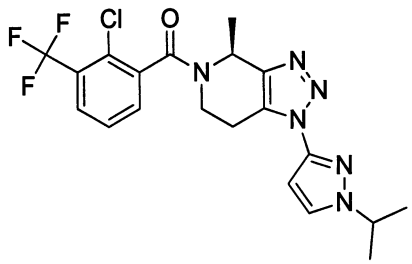
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 410 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay vì đồng phân vị trí chính trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 85 % CO_2, 15 % MeOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 – 8,59 (m, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 6,72 – 6,64 (m, 1H), 6,08 – 5,04 (m, 1H), 4,83 – 2,84 (m, 6H), 1,72 – 1,46 (m, 6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{17}ClF_3N_7O$, 439,8; m/z tìm được, 440,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 412: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



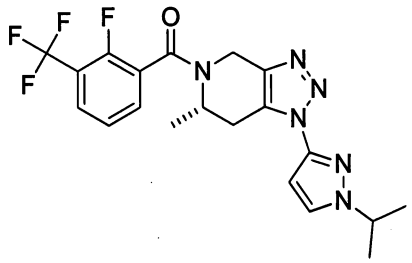
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 3-aziđo-1-isopropyl-1H-pyrazol thay vì 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1 và 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua thay vì 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong Bước 3. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 92 % CO_2, 8 % iPrOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 3H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 5,86 – 5,60 (m, 1H), 4,63 – 4,03 (m, 3H), 3,44 – 2,94 (m, 2H), 1,59 – 1,17 (m, 9H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O$, 452,8; m/z tìm được, 453,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 413: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



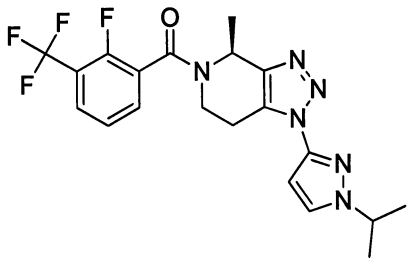
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 412 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay vì đồng phân vị trí chính trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 92 % CO_2, 8 % iPrOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,57 – 7,28 (m, 3H), 6,69 – 6,62 (m, 1H), 6,12 – 5,08 (m, 1H), 4,89 – 2,80 (m, 5H), 1,74 – 1,44 (m, 9H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O$, 452,8; m/z tìm được, 453,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 414: (S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 3-aziđo-1-isopropyl-1H-pyrazol thay vì 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK IC 5 µm 250x20 mm), pha động: 60 % CO_2, 40 % iPOH ($iPrNH_2$ 0,3 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 – 7,29 (m, 4H), 6,71 – 6,57 (m, 1H), 6,08 – 5,00 (m, 1H), 4,93 – 3,68 (m, 2H), 3,64 – 2,78 (m, 3H), 1,71 – 1,61 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}F_4N_6O$, 436,4; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$.

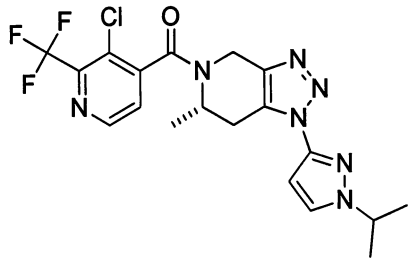
Ví dụ 415: (S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 414 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay vì đồng phân vị trí chính trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK IC 5 µm 250x20 mm), pha động: 60 % CO_2, 40 % iPOH ($iPrNH_2$ 0,3 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 – 7,30 (m, 4H), 6,75 – 6,62 (m, 1H), 5,90 – 5,53 (m, 1H), 4,73 – 4,18

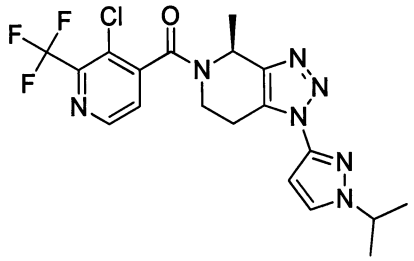
(m, 3H), 3,43 – 2,98 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 6H), 1,38 – 1,16 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}F_4N_6O$, 436,4; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 416: (S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 3-aziđo-1-isopropyl-1H-pyrazol thay cho 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1 và axit 3-clo-2-(triflometyl)isonicotinic thay cho 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong Bước 3. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 92 % CO_2, 8 % iPrOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 – 8,58 (m, 1H), 7,53 – 7,35 (m, 2H), 6,73 – 6,61 (m, 1H), 5,84 – 5,54 (m, 1H), 4,67 – 3,94 (m, 3H), 3,46 – 2,98 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 6H), 1,39 – 1,22 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{19}ClF_3N_7O$, 453,8; m/z tìm được, 454,1 $[M+H]^+$.

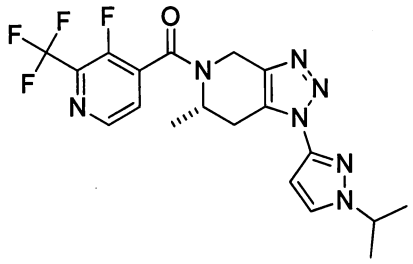
Ví dụ 417: (S)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 416 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay cho đồng phân vị trí chính trong Bước

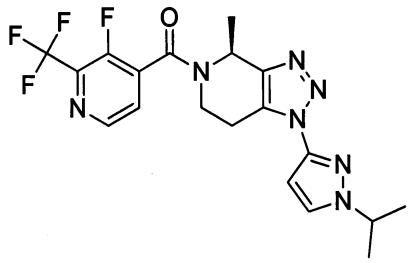
1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 92 % CO_2, 8 % iPrOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 – 8,55 (m, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 2H), 6,71 – 6,62 (m, 1H), 6,06 – 5,06 (m, 1H), 4,84 – 2,84 (m, 5H), 1,72 – 1,67 (m, 2H), 1,60 – 1,48 (m, 7H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{19}ClF_3N_7O$, 453,8; m/z tìm được, 454,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 418: (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



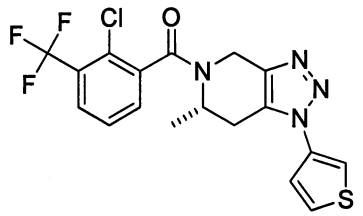
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 3-aziđo-1-isopropyl-1H-pyrazol thay cho 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1 và axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic thay cho 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong Bước 3. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK IC 5 µm 250x20 mm), pha động: 60 % CO_2, 40 % iPOH ($iPrNH_2$ 0,3 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 – 8,54 (m, 1H), 7,67 – 7,44 (m, 2H), 6,72 – 6,61 (m, 1H), 6,07 – 5,01 (m, 1H), 4,85 – 3,61 (m, 2H), 3,60 – 2,93 (m, 3H), 1,71 – 1,66 (m, 2H), 1,59 – 1,50 (m, 7H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{19}F_4N_7O$, 437,4; m/z tìm được, 438,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 419: (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 404 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay cho đồng phân vị trí chính trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK IC 5 µm 250x20 mm), pha động: 60 % CO_2, 40 % iPOH ($iPrNH_2$ 0,3 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 – 8,51 (m, 1H), 7,67 – 7,43 (m, 2H), 6,73 – 6,63 (m, 1H), 5,86 – 5,50 (m, 1H), 4,70 – 4,06 (m, 3H), 3,44 – 3,02 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 6H), 1,39 – 1,23 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{19}F_4N_7O$, 437,4; m/z tìm được, 438,1 $[M+H]^+$.

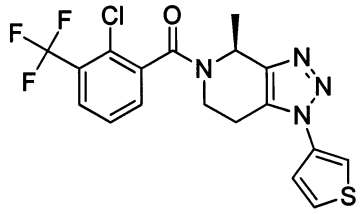
Ví dụ 420: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(6-metyl-1-(thiophen-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 3-aziđothiophen thay cho 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1 và 2-clo-3-(triflometyl)benzoyl clorua thay cho 2-flo-3-(triflometyl)benzoyl clorua trong Bước 3. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 80 % CO_2, 20 % iPrOH). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,56 – 7,37 (m, 5H), 5,87 – 5,63 (m, 1H), 4,64 – 4,04 (m, 2H), 3,38 – 2,58 (m, 2H), 1,38 – 1,14 (m, 3H).

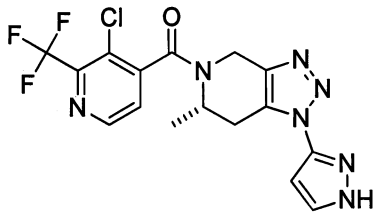
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_4OS$, 426,8; m/z tìm được, 427,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 421: (S)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(thiophen-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 420 sử dụng đồng phân vị trí phụ thay cho đồng phân vị trí chính trong Bước 1. Hợp chất được tinh chế bằng achiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm), pha động: 80 % CO_2, 20 % iPrOH). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,58 – 7,31 (m, 5H), 6,12 – 5,10 (m, 1H), 4,91 – 2,70 (m, 4H), 1,73 – 1,47 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}ClF_3N_4OS$, 426,8; m/z tìm được, 427,1 $[M+H]^+$.

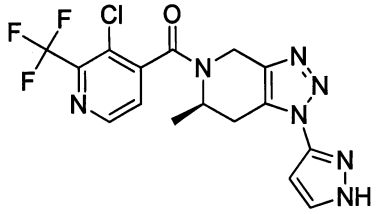
Ví dụ 422: (S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Dung dịch 6-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 220, Phương pháp II) (0,125 g, 0,519 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được bổ sung bazơ Hunig (0,181 mL, 1,039 mmol), tiếp theo là axit 3-clo-2-(triflometyl)isonicotinic

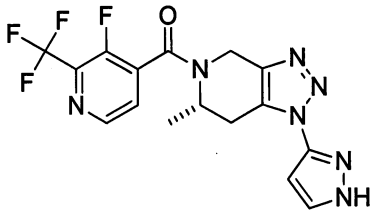
(0,175 g, 0,779 mmol) và HATU (0,236 g, 0,623 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được bổ sung. Pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được tách chiết với CH_2Cl_2 hai lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-100 % /hexan) đã mang đến sản phẩm raxemic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,07 g, 33 %). Chất đồng phân đối ảnh được tách bằng chiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250x20 mm, pha động: 80 % CO_2, 20 % EtOH ($iPrNH_2$ 0,3 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,80 – 10,03 (s, 1H), 8,73 – 8,62 (m, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 7.52 – 7,36 (m, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 1H), 5,87 – 5,61 (m, 1H), 4.67 – 3,95 (m, 2H), 3,47 – 2,99 (m, 2H), 1,33 – 1,19 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{13}ClF_3N_7O$, 411,7; m/z tìm được, 411,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 423: (S*)-(3-clo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



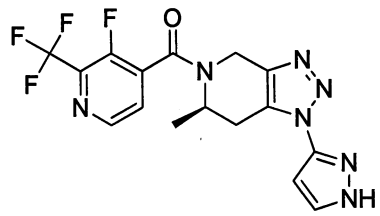
Hợp chất tiêu đề thu được thông qua việc tách hỗn hợp raxemic được mô tả trong Ví dụ 422. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 10,80 – 10,03 (s, 1H), 8,73 – 8,62 (m, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 7.52 – 7,36 (m, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 1H), 5,87 – 5,61 (m, 1H), 4.67 – 3,95 (m, 2H), 3,47 – 2,99 (m, 2H), 1,33 – 1,19 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{13}ClF_3N_7O$, 411,7; m/z tìm được, 411,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 424: (S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(6-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



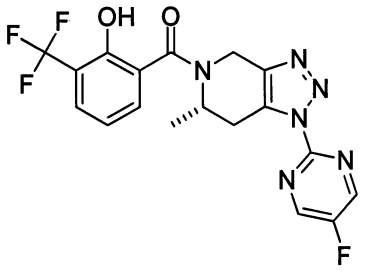
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 422, sử dụng axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic thay cho axit 3-clo-2-(triflometyl)isonicotinic. Hỗn hợp raxemic thu được được tách bởi chiral SFC (Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250x20 mm, pha động: 80 % CO_2, 20 % EtOH ($iPrNH_2$ 0,3 %)). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,56 (m, 2H), 7,71 – 7,51 (m, 3H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 5.86 – 5,53 (m, 2H), 4,72 – 4,07 (m, 4H), 3,44 – 2,99 (m, 3H), 1,34 – 1,17 (m, 6H), 10,61 – 9,82 (m, 1H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{13}F_4N_7O$, 395,3; m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 425: (S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-3-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



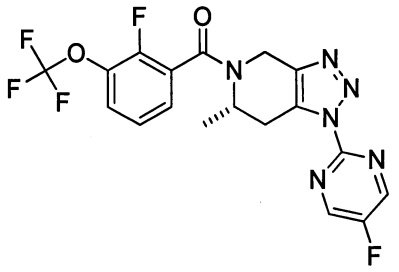
Hợp chất tiêu đề thu được thông qua việc tách hỗn hợp raxemic được mô tả trong Ví dụ 424. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,49 – 10,07 (s, 1H), 8,67 – 8,56 (m, 1H), 7,71 – 7,48 (m, 2H), 6,89 – 6,79 (m, 1H), 5,86 – 5,56 (m, 1H), 4,70 – 4,08 (m, 2H), 3,43 – 3,04 (m, 2H), 1,34 – 1,20 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{13}F_4N_7O$, 395,3; m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 426: (S)-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-hyđroxy-3-(triflometyl)phenyl)metanon



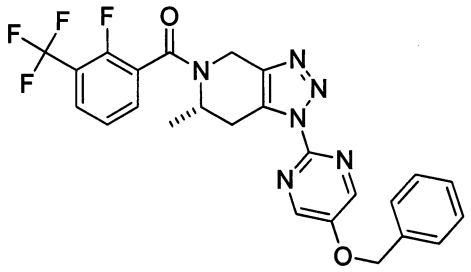
Dung dịch (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin (được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 220, Phương pháp II) (0,2 g, 0,845 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được bổ sung bazơ Hunig (0,294 mL, 1,708 mmol), tiếp theo là axit 2-hyđroxy-3-(triflometyl)benzoic (0,194 g, 0,939 mmol) và HATU (0,39 g, 1,025 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) được bổ sung. Pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được tách chiết với CH_2Cl_2 hai lần. Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô với $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-100 % /hexan) đã mang đến sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,04 g, 13 %).^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 – 8,74 (s, 2H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,53 – 7,50 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 5,31 – 5,15 (m, 2H), 4,72 – 4,60 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 1,38 – 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}F_4N_6O_2$, 422,3; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 427: (S)-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



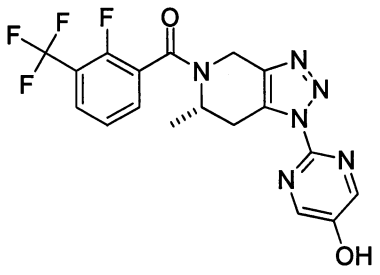
Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 426, sử dụng axit 2-flo-3-(triflometoxy)benzoic thay cho axit 2-hyđroxy-3-(triflometyl)benzoic. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 – 8,68 (m, 2H), 7,47 – 7,22 (m, 3H), 5,94 – 5,54 (m, 1H), 4,73 – 4,16 (m, 2H), 3,57 – 3,09 (m, 2H), 1,41 – 1,12 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho. $C_{18}H_{13}F_5N_6O_2$, 440,3; m/z tìm được, 441,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian U: (S)-(1-(5-(benzyloxy)pyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)metanon



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 220, Phương pháp II, sử dụng 2-aziđo-5-(benzyloxy)pyrimiđin thay cho 2-aziđo-5-flopyrimiđin trong Bước 1.

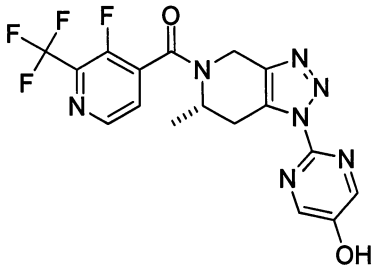
Ví dụ 428: (S)-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-hyđroxypyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Dung dịch của Chất trung gian U (0,120 g, 0,237 mmol) trong etanol (5 mL) được bổ sung amoni format (0,07 g, 1,183 mmol), tiếp theo là Paladi trên cacbon

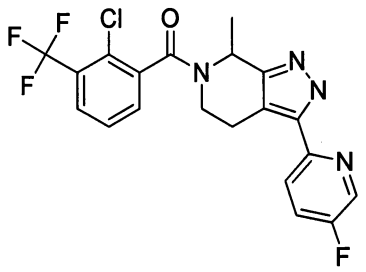
10 % (0,251 g, 0,237 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát ở nhiệt độ phòng và được lọc qua miếng lọc celite. Pha hữu cơ được cô và tinh chế qua phép sắc ký trên silica gel (etyl axetat 0-100 % /hexan) để mang đến sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,04 g, 13 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 – 7,30 (m, 5H), 5,90 – 5,52 (m, 1H), 4,75 – 4,12 (m, 2H), 3,55 – 2,71 (m, 2H), 1,44 – 1,09 (m, 3H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{14}F_4N_6O_2$, 422,3; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 429: (S)-(3-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)(1-(5-hyđroxypyrimiđin-2-yl)-6-metyl-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon

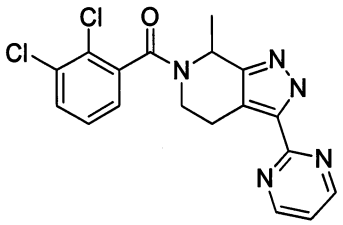


Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Ví dụ 428, sử dụng axit 3-flo-2-(triflometyl)isonicotinic thay cho axit 2-flo-3-(triflometyl)benzoic. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,54 (m, 1H), 8,46 – 8,32 (d, J = 32,9 Hz, 2H), 7,65 – 7,54 (m, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 1H), 4,70 – 4,04 (m, 2H), 3,44 – 3,09 (m, 2H), 1,39 – 1,14 (m, 3H), 6,78 – 5,95 (m, 1H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{13}F_4N_7O_2$, 423,3; m/z tìm được, 424,1 $[M+H]^+$.

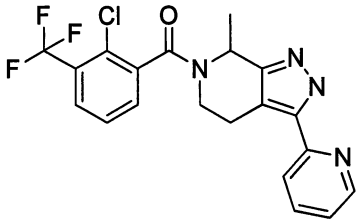
Ví dụ 430: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(5-flopyriđin-2-yl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



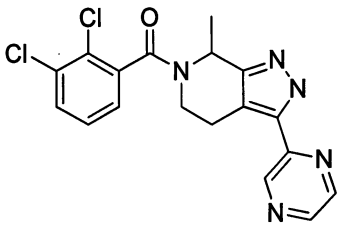
Ví dụ 431: (2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(pyrimiđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



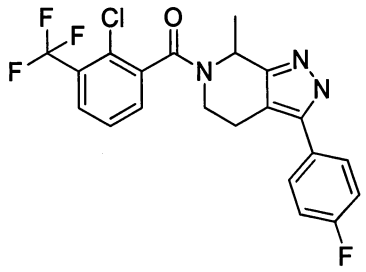
Ví dụ 432: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(pyriđin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



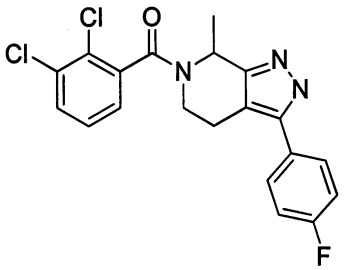
Ví dụ 433: (2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(pyrazin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



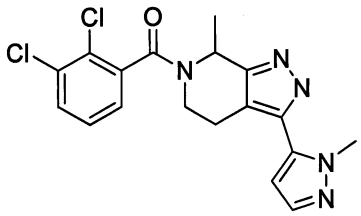
Ví dụ 434: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(3-(4-flophenyl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



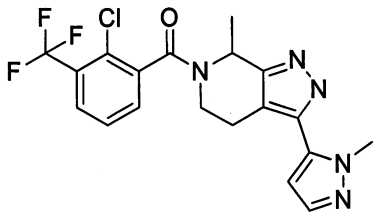
Ví dụ 435: (2,3-điclophenyl)(3-(4-flophenyl)-7-metyl-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



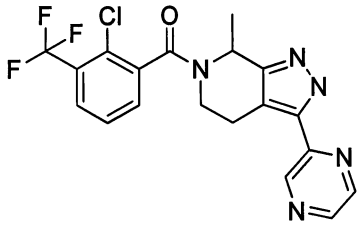
Ví dụ 436: (2,3-điclophenyl)(7-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



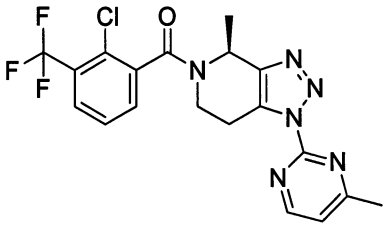
Ví dụ 437: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



Ví dụ 438: (2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(7-metyl-3-(pyrazin-2-yl)-4,5-đihyđro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyriđin-6(7H)-yl)metanon.



Ví dụ 439: (S*)-(2-clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(4-metylpyrimiđin-2-yl)-6,7-đihyđro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyriđin-5(4H)-yl)metanon



Hợp chất tiêu đề, cấu hình tuyệt đối không xác định, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất qua việc tinh chế Chiral SFC cho hợp chất của Ví dụ 252 được thực hiện bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi phân tích SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) và pha động 75 % CO_2, 25 % EtOH/iPrOH thể tích/thể tích 50/50 chứa $iPrNH_2$ 0,3 %. (100 % chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu là 3,30 phút). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,10, m/z tìm được, 437,20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,73 – 8,62 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,59 – 7,19 (m, 3H), 6,13 – 6,01

(m, 0,6H), 5,17 – 5,07 (m, 0,4H), 4,92 – 4,73 (m, 0,4H), 3,69 – 2,94 (m, 3,6H), 2,75 – 2,55 (m, 3H), 1,77 – 1,46 (m, 3H).

Ví dụ về dược lý

Ái lực của hợp chất theo sáng chế trong ống nghiệm (in vitro) đối với thụ thể P2X7 ở chuột và người được xác định bằng cách sử dụng tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) ở người, xét nghiệm máu toàn phần ở người, xét nghiệm thông lượng Ca^{2+} và gắn kết phóng xạ ở tế bào P2X7 tái tổ hợp ở người và tế bào P2X7 tái tổ hợp ở chuột. Trong Bảng 2 và 3, khi ô dữ liệu được bỏ trống nghĩa là hợp chất không được thử nghiệm trong xét nghiệm đó. Dữ liệu trong Bảng 2 và 3 thể hiện giá trị thu được trong lần một xác định duy nhất hoặc giá trị thu được khi thí nghiệm được thực hiện nhiều hơn một lần, dữ liệu thể hiện các giá trị trung bình của các giá trị thu được từ 2 đến 12 lần thực hiện.

Sự đối kháng thụ thể P2X7 ở tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) ở người và máu toàn phần ở người.

Máu người được thu thập từ chương trình hiến máu. PBMC được tách khỏi máu bằng cách sử dụng kỹ thuật gradien tỷ trọng Ficoll. Tóm lại, máu được đặt trên dung dịch Ficoll và được ly tâm ở nhiệt độ phòng trong 20 phút với tốc độ 2000 vòng/phút. Lớp váng máu ly tâm (giữa hồng huyết cầu và huyết tương) được thu thập cẩn thận bằng cách hút, rửa với PBS và được ly tâm lần nữa với tốc độ 1500 vòng/phút trong 15 phút. Viên tế bào thu được được rửa và rót vào đĩa thí nghiệm 96 giếng. Đối với thí nghiệm máu toàn phần ở người, 150 µl máu người được rót vào đĩa 96 giếng. Lipopolysacarit (LPS) (30 ng/ml) được bổ sung vào mỗi giếng và ủ trong 1 giờ. Sau đó hợp chất thử nghiệm được bổ sung và ủ trong 30 phút. Chất chủ vận P2X7, 2'(3')-O-(4-benzoylbenzoyl)adenosin 5'-triphosphat (Bz-ATP) được bổ sung sau đó vào nồng độ cuối cùng 0,5 mM (PBMC) hoặc 1 mM (máu). Tế bào được ủ thêm 1,5 giờ nữa. Tại điểm đó, phần dịch nổi được thu thập và lưu trữ dành cho xét nghiệm IL-1β bằng cách sử dụng quy trình của nhà sản xuất đối với xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA). Dữ liệu được thể hiện dưới dạng phần trăm đối chứng, trong đó đối chứng được xác định là sự chênh lệch trong lượng IL-1β được giải phóng trong các mẫu LPS+Bz-ATP và mẫu chỉ có LPS. Dữ liệu được

dựng đồ thị dưới dạng đáp ứng (% đối chứng) so với nồng độ để tạo ra giá trị IC_{50}. Trong Bảng 2 và 3, dữ liệu này được biểu thị bởi PBMC 1 µM (% đối chứng) và PBMC 10 µM (% đối chứng) và máu toàn phần ở người IC_{50} (µM). Dữ liệu được phân tích và vẽ đồ thị trên Graphpad Prism 5. Để phân tích, mỗi điểm nồng độ được tính trung bình từ bộ ba giá trị và các giá trị trung bình được vẽ đồ thị trên Graphpad Prism. Sau đó, IC_{50} cho mỗi hợp chất được tải lên 3DX.

Sự đối kháng thụ thể P2X7 trong tế bào P2X7 tái tổ hợp ở người hoặc tế bào P2X7 tái tổ hợp ở chuột: (a) Thông lượng Ca^{2+} và (b) gắn kết phóng xạ

(a) Thông lượng Ca^{2+}: Các tế bào 1321N1 biểu hiện kênh P2X7 tái tổ hợp ở người hoặc chuột được nuôi cấy trong HyQ DME/(Môi trường Eagle được biến tính bởi Dulbecco/HyClone) được bổ sung glucoza cao với huyết thanh thai bò (FBS) 10 % và chỉ thị chọn lọc phù hợp. Tế bào được cấy với mật độ 25000 tế bào/giếng (đĩa có thành đen, đáy trong, 96 giếng) với lượng 100 µl/giếng. Vào ngày thí nghiệm, các đĩa tế bào được rửa với chất đệm xét nghiệm, chứa (theo mM): 130 NaCl, 2 KCl, 1 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$, 10 HEPES, 5 glucoza; pH 7,40 và 300 mOs. Sau khi rửa, tế bào được nạp thuốc nhuộm Canxi-4 (Thiết bị Phân tử) và được ủ trong bóng tối trong 60 phút. Hợp chất thử nghiệm được điều chế ở nồng độ thử nghiệm 250X trong DMSO tinh khiết. Các đĩa 96 giếng chứa hợp chất trung gian được điều chế bằng cách chuyển 1,2 µL hợp chất sang 300 µL chất đệm xét nghiệm. Việc pha loãng 3X tiếp theo diễn ra khi chuyển 50 µL/giếng của đĩa hợp chất sang 100 µL/giếng trong đĩa tế bào. Các tế bào được ủ với hợp chất thử nghiệm và thuốc nhuộm trong 30 phút. Huỳnh quang nhuộm canxi được giám sát trong FLIPR khi tế bào thay đổi bằng cách bổ sung 50 µL/giếng của BzATP (nồng độ cuối cùng là 250 µM BzATP (người và chuột)). Thay đổi huỳnh quang được đo 180 giây sau khi bổ sung chất chủ vận. Huỳnh quang đỉnh được vẽ đồ thị dưới dạng hàm nồng độ BzATP bằng cách sử dụng phần mềm Origin 7 và IC_{50} thu được được thể hiện trong Bảng 2 và 3 dưới tiêu đề cột FLIPR (người) IC_{50} (µM) và FLIPR (chuột) IC_{50} (µM).

(b) Gắn kết phóng xạ: Tế bào P2X7-1321N1 ở người hoặc chuột được thu thập và làm đông ở -80 °C. Vào ngày thí nghiệm, màng tế bào được điều chế bằng cách thực hiện theo phương pháp công bố chuẩn. Tổng khối lượng xét nghiệm là 100 µl:10 µl hợp chất (10x) + (b) 40 µl chất đánh dấu (2,5x) + 50 µl màng (2x). Chất

đánh dấu được sử dụng cho xét nghiệm là A-804598 được triti hóa. Hợp chất có thể được điều chế như đã mô tả trong tài liệu. (Donnelly-Roberts, D. Neuropharmacology 2008, 56 (1), 223-229.) Hợp chất, chất đánh dấu và màng được ủ trong 1 giờ ở 4 °C. Xét nghiệm được kết thúc bằng cách lọc (bộ lọc GF/B được ngâm trước với PEI 0,3 %) và rửa với chất đệm rửa (Tris-HCl 50 mM). IC_{50} thu được trong xét nghiệm gắn kết được điều chỉnh về nồng độ chất đánh dấu và ái lực của chất đánh dấu để dẫn xuất tại ái lực (K_i) của hợp chất thử nghiệm. Dữ liệu được mô tả trong Bảng 2 và 3 dưới tiêu đề: P2X7 ở người K_i (μM) và P2X7 ở chuột K_i (μM). Dữ liệu được phân tích và vẽ đồ thị trên Graphpad Prism 5. Đối với việc phân tích, mỗi điểm nồng độ được tính trung bình từ bộ ba giá trị và các giá trị trung bình được vẽ đồ thị trên Graphpad Prism.

Bảng 2: Hoạt tính P2X7 của hợp chất có Công thức (I), (Ia), (IIa) hoặc (IIb) trong bảng xét nghiệm trong ống nghiệm

Ví dụ	PBMC 1 μM (% đối chứng)	PBMC 10 μM (% đối chứng)	P2X7 ở người K_i (μM)	P2X7 ở chuột K_i (μM)	FLIPR (người) IC_{50} (μM)	FLIPR (chuột) IC_{50} (μM)	Máu toàn phần ở người IC_{50} (μM)
1	11,5		0,0759		0,0061	1,2078	
2	7,9		0,0871		0,0184	1,9409	
3	23,0		0,0603		0,0811	4,4771	
4		-3,7	0,0251		0,0465	2,5704	
5		11,6	0,0316		0,0124	0,3236	
6	14,3		0,0427		0,0094	1,7824	
7	98,7						
8	83,1						
9	83,7						
10	76,5						
11		25,2	0,1259		0,0223	0,6714	1,585
12	11,2		0,0851	0,1349	0,0061	1,3213	0,631
13	27,9		0,0794		0,0126	0,1259	
14	12,8		0,0794		0,0830	0,1409	
15	9,1		0,1585		0,0875	0,1791	

16	8,5		0,2512		0,1038	0,4560	
17	6,5		0,0501		0,0259	0,1560	
18	5,3		0,1000		0,0773	0,9162	
19		11,6	0,1000		0,0352	0,4539	
20		8,6	0,5012		0,9311	2,3714	
21		1,6	0,1259		0,0785	1,6069	
22		-15,9	0,1259		0,0131	1,6256	
23		6,4	0,0398		0,0344	0,0906	
24	2,9		0,0912		0,0350	0,0342	
25	9,7		0,0741		0,1114	3,2659	
26	14,0		0,0851		0,0098	0,0710	
27	39,2		1,3804		0,1799	1,8923	
28	4,8		0,0794		0,0138	0,0165	
29	34,7		0,0380		0,0798	2,0701	
30	87,0		0,3981		1,3677	6,1376	
31	50,8		0,3162		0,1563	0,1074	
32		1,9	0,0372		0,0105	0,0655	0,251
33	100,7						
34	29,8		0,6310		0,1585	0,1585	
35	31,6		0,3162		0,3162	0,3162	
36	16,6				3,0832	10,0693	
37		-9,1	0,0794		0,0993	1,5311	
38		-0,3	0,2512		0,0143	0,1265	
39		112,0					
40		36,5	0,0071	0,0078	0,0040	0,1152	0,092
41		40,5			1,6118	10,0000	
42		5,8	0,0398	0,0141	0,0557	0,0883	2,512
43		77,8		1,9953	5,2360	>10	
44		44,7	0,0316		0,0150	0,1164	
45		29,4			1,6106	14,9969	
46		2,1	0,0398		0,0603	0,4721	3,981
47		-1,1	0,3162		0,1486	2,0417	
48	90,1						

49	93,5						
50	96,0						
51	97,6						
52	98,9						
53	99,0		0,7413		0,9750	4,9545	
54	8,6		0,0437		0,1984	4,1115	
55	11,3		0,1259		0,0167	0,2594	
56	10,1		0,0794		0,0251	0,3981	
57		46,7	0,7943		0,7178	0,2198	
58		-2,0	0,1259		0,0107	0,7656	
59		10,2	0,5012		0,3784	0,5272	
60		8,4	0,1000		0,0557	1,6482	
61	-0,1		0,0389		0,0047	1,3996	
62	5,2		0,0437		0,0762	4,2756	
63	12,6		0,0117		0,0033	1,0864	
64		-9,2	0,0316	0,0263	0,0143	2,4434	0,251
65		5,8	0,0158		0,0063	0,0087	0,079
66		2,7	0,0158		0,0174	0,2065	0,363
67		6,5	0,0079		0,0030	0,0789	0,158
68		12,9	0,0182		0,0169	0,1845	
69		6,8	0,0141		0,1058	1,4571	
70		10,6	0,0126		0,0075	1,3274	0,501
71		11,1	0,2512		0,0490	0,3972	
72	-5,7		0,0295		0,0042	0,1687	0,126
73	4,3		0,2512	0,0191	0,0145	0,0408	0,016
74	102,6		13,1826	2,2387	13,3660	19,2309	5,012
75	5,2	-0,3	0,0447	0,0062	0,0034	0,0091	0,013
76	1,6		0,3631		0,0244	0,0324	
77	31,7		0,3981		0,1259	0,0063	
78	57,7		0,1000		0,0631	0,5012	
79	23,2		0,0316		0,0062	0,0865	
80		4,6	0,0398		0,0207	0,0187	0,016
81		5,9	0,0631		0,0735	0,1076	

82		7,9	0,0575		0,0173	0,1545	
83		4,5	0,1585		0,0169	0,3972	
84		8,5	0,0398		0,0177	0,1871	0,200
85		24,7	0,0398		0,0141	0,0146	
86		13,0	0,0398		0,0129	0,1361	
87		21,7	1,2589	0,7943	2,5050	5,2180	3,311
88		13,3	0,0126	0,0022	0,0022	0,0020	0,002
89	-1,5		0,0158		0,0055	0,9078	
90	13,3		0,0295		0,0103	0,9727	
91	6,1		0,0234	0,0162	0,0029	1,4928	0,316
92	2,8		0,0263		0,0054	0,4395	
93	9,0		0,0398		0,0079	0,2512	
94		10,8	0,0316		0,0124	0,1230	
95		14,4	0,3162		0,2042	>10	
96		3,6	0,0148		0,0025	0,1786	
97		12,7	0,0200		0,0045	2,2909	
98		32,5	0,0141		0,0066	0,5483	
99	7,0		0,0813	0,7413	0,0115	0,1948	
100	9,2		0,0759		0,0062	1,6387	
101	7,6		0,0851		0,1285	3,4594	
102	18,0		0,1096		0,2299	5,9361	
103	56,0		0,2754		0,3917	8,3560	
104	8,9		0,0501		0,2046	1,6088	
105	51,0		0,1995		0,0794	1,2589	
106	64,4		0,2512		0,1585	1,5849	
107	24,7		0,0794		0,0158	0,7943	
108	1,1		0,1000		0,0126	0,7943	
109	94,1				0,2512	3,1623	
110	-15,1		0,1820		0,0100	1,2589	
111	15,7		0,0794		0,1585	1,5849	
112	51,9		0,2512		0,1259	3,9811	
113		42,6	0,3981		0,8551	>10	
114	20,4		0,2512		0,0631	1,2589	

115		-3,3			1,0691	>10	
116		45,3	0,0063		0,0088	0,0041	
117		4,3			2,2182	>10	
118		12,6	0,7943		1,1858	1,7378	
119		20,0	0,0063	0,0025	0,0013	0,0015	0,013
120		-3,8	0,0063		0,0059	0,0556	
121		-0,2	0,0112		0,0032	0,0065	
122		0,2	0,0200		0,0048	0,0120	
123	22,0		0,0631		0,0501	1,0000	
124	94,7						
125	83,4		0,2512		0,1585	1,2589	
126	71,7		0,0933		0,0855	1,4109	
127		9,2	0,0398		0,0221	0,0891	
128		23,1			2,1086	>10	
129		8,4			0,3664	3,3497	
130		3,7	0,0501		0,0036	0,1545	0,501
131		8,3	0,0501		0,0029	0,0515	0,316
132		3,8	0,0501		0,0783	4,4259	
133		-0,2	0,0100	0,0016	0,0022	0,0093	
134		12,3	3,9811		6,6989	10,8643	
135		1,7	0,1000		0,0482	1,3804	
136		5,3	0,0158		0,0093	0,1327	0,063
137							
138							
139							
140							
141		40,5			9,5940	>10	
142		33,8	0,0100		0,0020	0,1432	
143		58,0			>10	>10	
144		19,6	0,0032		0,0097	0,0552	
145		15,2			2,3068	13,7721	
146		30,9			2,7040	>10	
147		-8,9	0,0398		0,0113	0,5070	

148		-9,6	0,0316		0,0085	0,0118	
149		3,5			2,4917	17,2783	
150							
151		19,5	0,0501		0,0057	0,0216	
152		15,4			0,9795	1,9770	
153		28,9	0,0631		0,0051	0,0303	
154		-0,6			0,0165	0,0102	
155		111,6					
156		1,8			0,0144	0,6039	
157		-1,4	3,1623		1,5346	3,2961	
158		1,1	0,0094	0,0055	0,0030	0,0188	0,008
159		54,1			>10	>10	
160		101,5			>10	>10	
161		-0,9	0,0158		0,0181	0,1791	
162							
163							
164		98,1					
165		60,7			9,7949	>10	
166		0,6	0,0025		0,0024	0,0185	
167		4,2			10,4713	>10	
168		-4,2	0,0032		0,0036	0,0049	
169		95,0					
170		-5,7	0,0200	0,0032	0,0089	0,0102	
171		28,7			2,0277	>10	
172		-6,0	0,0316	0,0050	0,0117	0,0054	
173		8,8	0,0158		0,0089	0,0102	
174		4,2	0,0501		0,0033	1,6827	
175		4,5	0,0398		0,0181	2,8774	
176		7,3	0,0316		0,0080	0,0072	
177		8,6	0,0794		0,2270	>10	
178		-4,7			0,0051	0,1180	
179		-4,3			1,0568	>10	
180		-3,7			0,5916	>10	

181		-0,1			0,0944	>10	
182		62,5					
183		-1,2			0,0204	0,0083	
184		-0,7	0,3715		0,1059	1,6406	
185		-3,7			0,0052	0,0195	
186		-0,5			9,0365	11,6950	
187		-0,6			0,0446	6,4714	
188		-0,7	0,0079		0,0027	0,0085	
189		0,5	0,0135		0,0039	0,0063	
190		7,1			1,5560	1,2912	
191		5,2	0,0251		0,0122	1,3002	
192		-6,3			2,5119	10,0000	
193		1,4	0,0224		0,0532	0,2382	
194		-12,8	1,3804		3,9811	>10	
195		14,4	0,0100		0,0034	0,0108	
196		-3,1	0,5012		0,3908	2,6182	
197		2,1			0,6622	0,6714	
198		1,3	0,6310		0,1803	4,9774	
199		0,0	0,0398		0,0086	0,0025	
200		3,2	0,0251		0,0370	0,0173	
201		20,4			1,2503	7,6208	
202		24,1	0,0100	0,0025	0,0017	0,0037	
203		0,6	0,0079		0,0105	0,1132	
204		180,6					
205		17,1	0,0040		0,0010	0,1084	
206		-1,0	0,0282		0,0159	0,0800	
207		45,0			8,5507	>10	
208		20,9	0,0100	0,0020	0,0126	0,0200	0,015
209		-1,0	0,0158		0,0142	0,0021	
210		0,8	0,0050		0,0102	0,0077	
211		28,5			6,3096	5,0119	
212		17,4	0,0050		0,0050	0,0016	
213		0,3	0,0251		0,0133	0,0106	

214		8,2			8,4918	46,2381	
215		2,7	0,0100		0,0020	0,0019	
216		0,6	0,0126		0,0126	0,0834	
217		60,8					
218		6,1	0,0025		0,0124	0,0180	
219		76,5			7,4131	>10	
220		15,1	0,0056	0,0012	0,0048	0,0059	0,063
221		17,8			0,5058	6,6834	
222		11,8	0,0251		0,0011	0,0010	
223		1,8	0,0447		0,0250	0,5636	
224		103,3					
225		-1,0	0,0091		0,0062	0,0423	
226		58,0					
227		-0,4	0,0200		0,0072	0,0102	
228		0,1	0,0048		0,0051	0,0082	
229		116,4					
230		2,9	0,0589		0,0139	0,0895	
231		-4,8			0,4989	38,1944	
232		7,5			5,5976	>10	
233		-0,1	0,1000		0,0060	0,1324	
234		-40,9	0,0794		0,1995	1,9953	
235		-3,7	0,0141	0,0031	0,0054	0,0066	0,017
236		9,3			1,1858	>10	
237		-5,1	0,0363		0,0032	0,1276	
238		-4,1	0,0794		0,0271	0,7244	
239		86,9					
240		-8,9	2,5119		0,1002	0,0226	
241		6,5	1,9953		2,5823	>10	
242		-3,4	0,0251		0,0815	0,0604	
243		1,0	0,0631		0,0160	0,0150	
244		-2,3			1,1429	13,5207	
245		-7,3	0,1000		0,1607	2,0701	
246		-3,1	0,1738		0,2296	6,5313	

247		-0,8			2,3281	8,2035	
248		74,3					
249		5,1	0,0200	0,0022	0,0127	0,0038	
250		-1,3	0,0398		0,0086	0,6699	
251		11,6	0,1445		0,1237	9,1096	
252		-0,8	0,0282		0,0188	0,0223	
253		-2,6	0,1950		0,1849	12,6911	
254		0,9	0,0447		0,0223	4,2560	
255		-5,5	0,0724		0,0160	0,2113	
256		7,1			2,3878	>10	
257		7,1	0,0158		0,6516	6,1660	
258		-3,2	0,0631		0,0855	4,8417	
259		-3,5	0,0575		0,0406	10,0925	
260		1,4	0,0355		0,0270	6,9343	
261		-3,1	0,0363		0,0194	1,2331	
262		-3,6	0,0398		0,1276	1,5453	
263		-1,6	0,0550		0,0161	1,2531	
264		89,5			>10	>10	
265		76,5					
266		5,8	0,0200		0,0127	0,0126	
267		-50,8	0,0100		0,0081	0,0095	
268		-59,9			0,5998	1,2190	
269		16,3	0,0200		0,0131	0,0206	
270		98,5					
271		-3,7	0,0059		0,0033	0,0111	
272		-7,6	0,1000		0,6223	3,0200	
273		-2,1	0,0182		0,0076	0,0832	
274		-4,8	0,0417		0,0745	1,8793	
275		-8,3	0,0245		0,0469	0,6730	
276		-0,9	0,0058		0,0064	0,8690	
277		-3,7	0,0234		0,0946	1,9187	
278		-19,5	0,0126		0,0072	0,0923	
279		-16,9	0,0115		0,0086	0,4385	

280		3,4	0,0631		0,5675	1,2331	
281		-1,9	0,0023		0,0031	0,1633	
282		-5,5	0,0158		0,0029	0,0191	
283		-6,3	0,0063		0,0047	0,1923	
284		18,2	0,3162		0,2404	0,6730	
285		-2,6			0,6714	1,6827	
286		5,8			6,9024	0,1442	
287		-4,1	0,0141		0,0070	0,0028	
288		4,4	0,0059		0,0068	0,0063	
289		-27,6			1,1885	2,4099	
290		-11,2	0,0079		0,0130	0,0067	
291		-7,1	0,0219		0,0991	1,6218	
292		36,7			10,4472	>10	
293		-11,3	0,0437		0,1791	0,4285	
294		-8,1	0,0126		0,0108	0,0028	
295		10,1			>10	>10	
296		3,6	0,1000		0,0624	0,0923	
297		2,6	0,0100		0,0050	0,0056	
298							
299		1,5	0,0200		0,0081	0,0127	
300		-1,8	0,3981		0,1710	20,2302	
301		-2,2	0,1000		0,0776	0,1629	
302		-2,8	0,0316		0,0116	0,0143	
303		-1,6			6,9183	5,1880	
304		3,2	0,0224		0,1127	5,6494	
305		0,9	0,0457		0,0155	0,0197	
306		2,5			6,8707	5,9841	
307		2,2			>10	10,6660	
308		22,9			>10	>10	
309		1,4			1,3062	1,2647	
310		12,2	0,0050		0,0092	0,0026	
311		63,6	0,0158		0,0179	0,0352	
312		9,5	0,0398		0,1574	8,6696	

313		-5,4			1,1117	24,7172	
314		18,7			2,8314	>10	
315		8,8	0,0158		0,0398	2,4889	
316		-9,6	0,0316		0,0723	2,2080	
317		4,8			>10	>10	
318							
319		-6,8			10,0000	4,5709	
320		-19,7			0,6324	0,8337	
321		14,1	0,1000		0,0374	0,5888	
322	100,4						
323	102,4						
324	100,4						
325	99,7						
326	92,0						
327	93,1				>10	>10	
328	88,0				>10	>10	
329	99,5				>10	>10	
330		33,8			>10	>10	
331		-11,0	0,1778		0,1479	4,2954	
332		-9,5	0,6310		0,2168	3,7239	
333		6,9	0,0631		0,1014	>10	
334		101,8			>10	>10	
336		-0,5	0,3715		0,2891	2,1627	

Hợp chất sau đây được cho tham gia thử nghiệm khác đối với các thử nghiệm được mô tả trên đây và dữ liệu được mô tả trong Bảng 3.

Bảng 3: Hoạt tính P2X7 của hợp chất có Công thức (I), (Ia), (IIa) hoặc (IIb) trong thử nghiệm trong ống nghiệm

Ví dụ	PBMC 1 μM (% đối chứng)	PBMC 10 μM (% đối chứng)	P2X7 ở người K_i (μM)	P2X7 ở chuột K_i (μM)	FLIPR (người) IC_{50} (μM)	FLIPR (chuột) IC_{50} (μM)	Máu toàn phần ở người IC_{50} (μM)

1	11,5		0,0759		0,0041	0,6091	
2	7,9		0,0871		0,0121	2,9087	
3	23,0		0,0603		0,0890	4,0059	
4		-3,7	0,0251		0,0465	2,5704	
5		11,6	0,0316		0,0124	0,3236	
6	14,3		0,0427		0,0094	1,7824	
7	98,7						
8	83,1						
9	83,7						
10	76,5						
11		3,7	0,1259		0,0142	0,5922	1,585
12	11,2		0,0851	0,1349	0,0049	0,7661	0,631
13	27,9		0,0794		0,0126	0,1259	
14	12,8		0,0794		0,0767	0,1225	
15	9,1		0,1585		0,0814	0,1354	
16	8,5		0,2512		0,0937	0,2566	
17	6,5		0,0501		0,0339	0,2949	
18	5,3		0,1000		0,0777	1,1822	
19		11,6	0,1000		0,0352	0,4539	
20		8,6	0,5012		0,9311	2,3714	
21		1,6	0,1259		0,0900	2,3190	
22		-15,9	0,1259		0,0096	3,8283	
23		6,4	0,0398		0,0300	0,1131	
24	2,9		0,0912		0,0233	0,0262	
25	9,7		0,0741		0,1415	3,4080	
26	14,0		0,0851		0,0077	0,0549	
27	39,2		1,3804		0,1636	2,8054	
28	4,8		0,0794		0,0065	0,0362	
29	34,7		0,0380		0,0620	2,4963	
30	87,0		0,3981		1,1306	3,6249	
31	50,8		0,3162		0,1490	0,3334	
32		1,9	0,0372		0,0111	0,0475	0,251
33	100,7						

34	29,8		0,6310		0,1582	0,2788	
35	31,6		0,3162		0,3483	0,2351	
36	16,6				3,3884	10,0693	
37		-9,1	0,0794		0,0993	1,5311	
38		-0,3	0,2512		0,0143	0,1265	
39		112,0					
40		36,5	0,0071	0,0078	0,0040	0,1152	0,092
41		40,5			2,5954	10,0000	
42		5,8	0,0398	0,0141	0,0488	0,1709	2,512
43		77,8		1,9953	4,3621	>10	
44		44,7	0,0316		0,0150	0,1164	
45		29,4			1,6106	14,9969	
46		2,1	0,0398		0,0665	0,3034	3,981
47		-1,1	0,3162		0,1470	4,1716	
48	90,1						
49	93,5						
50	96,0						
51	97,6						
52	98,9						
53	99,0		0,7413		1,0163	3,1499	
54	8,6		0,0437		0,1984	4,1115	
55	11,3		0,1259		0,0167	0,2594	
56	10,1		0,0794		0,0251	0,3981	
57		46,7	0,7943		0,7178	0,2198	
58		-2,0	0,1259		0,0107	0,7656	
59		10,2	0,5012		0,3784	0,5272	
60		8,4	0,1000		0,0557	1,6482	
61	-0,1		0,0389		0,0027	1,8737	
62	5,2		0,0437		0,0762	4,2756	
63	12,6		0,0117		0,0038	1,4521	
64		-9,2	0,0316	0,0216	0,0228	2,8820	0,251
65		5,8	0,0158	0,0028	0,0041	0,0063	0,079
66		2,7	0,0158		0,0224	0,2575	0,363

67		6,5	0,0079		0,0020	0,0530	0,158
68		12,9	0,0182		0,0394	0,2096	
69		6,8	0,0141		0,1058	1,4571	
70		10,6	0,0126		0,0075	1,3274	0,501
71		11,1	0,2512		0,0490	0,3972	
72	-5,7		0,0295		0,0042	0,1687	0,126
73	4,3		0,2512	0,0191	0,0145	0,0408	0,016
74	102,6		13,1826	2,2387	13,3660	19,2309	5,012
75	5,2	-0,3	0,0447	0,0062	0,0034	0,0091	0,013
76	1,6		0,3631		0,0244	0,0324	
77	31,7		0,3981		0,1259	0,0063	
78	57,7		0,1000		0,0631	0,5012	
79	23,2		0,0316		0,0062	0,0865	
80		4,6	0,0398		0,0207	0,0187	0,016
81		5,9	0,0631		0,0735	0,1076	
82		7,9	0,0575		0,0173	0,1545	
83		4,5	0,1585		0,0169	0,3972	
84		8,5	0,0398		0,0177	0,1871	0,200
85		24,7	0,0398		0,0141	0,0146	
86		13,0	0,0398		0,0129	0,1361	
87		3,3	1,2589	0,7943	2,5050	5,2180	3,311
88		18,2	0,0126	0,0022	0,0022	0,0020	0,002
89	-1,5		0,0158		0,0055	0,9078	
90	13,3		0,0295		0,0103	0,9727	
91	6,1		0,0234	0,0068	0,0027	2,5119	0,316
92	2,7		0,0263		0,0054	0,4395	
93	9,0		0,0398		0,0079	0,2512	
94		10,8	0,0316		0,0124	0,1230	
95		14,4	0,3162		0,2042	>10	
96		3,6	0,0148		0,0025	0,1786	
97		12,7	0,0200		0,0045	2,2909	
98		32,5	0,0141		0,0066	0,5483	
99	7,0		0,0813	0,7413	0,0115	0,1948	

100	9,2		0,0759		0,0062	1,6387	
101	7,6		0,0851		0,1285	3,4594	
102	18,0		0,1096		0,2299	5,9361	
103	56,0		0,2754		0,3917	8,3560	
104	8,9		0,0501		0,2046	1,6088	
105	51,0		0,1995		0,0794	1,2589	
106	64,4		0,2512		0,1585	1,5849	
107	24,7		0,0794		0,0158	0,7943	
108	1,1		0,1000		0,0126	0,7943	
109	94,1				0,2512	3,1623	
110	-15,1		0,1820		0,0100	1,2589	
111	15,7		0,0794		0,1585	1,5849	
112	51,9		0,2512		0,1259	3,9811	
113		42,6	0,3981		0,8551	>10	
114	20,4		0,2512		0,0631	1,2589	
115		-3,3			1,0691	>10	
116		45,3	0,0063		0,0088	0,0041	
117		4,3			2,2182	>10	
118		12,6	0,7943		1,1858	1,7378	
119		20,0	0,0063	0,0025	0,0013	0,0015	0,013
120		-3,8	0,0063		0,0059	0,0556	
121		-0,2	0,0112		0,0032	0,0065	
122		0,2	0,0200		0,0048	0,0120	
123	22,0		0,0631		0,0501	1,0000	
124	94,7						
125	83,4		0,2512		0,1585	1,2589	
126	71,7		0,0933		0,0855	1,4109	
127		9,2	0,0398		0,0221	0,0891	
128		23,1			2,1086	>10	
129		8,4			0,3664	3,3497	
130		3,7	0,0501		0,0036	0,1545	0,501
131		8,3	0,0501		0,0021	0,0304	0,316
132		3,8	0,0501		0,0783	4,4259	

133		-0,2	0,0100	0,0016	0,0022	0,0093	
134		12,3	3,9811		6,6989	10,8643	
135		1,7	0,1000		0,0482	1,3804	
136		5,3	0,0158		0,0093	0,1327	0,063
137							
138							
139							
140							
141		40,5			9,5940	>10	
142		33,8	0,0100		0,0020	0,1432	
143		58,0			>10	>10	
144		19,6	0,0032		0,0097	0,0552	
145		15,2			2,3068	13,7721	
146		30,9			2,7040	>10	
147		-8,9	0,0398		0,0113	0,5070	
148		-9,6	0,0316		0,0085	0,0118	
149		3,5			2,4917	17,2783	
150							
151		19,5	0,0501		0,0057	0,0216	
152		15,4			0,9795	1,9770	
153		28,9	0,0631		0,0051	0,0303	
154		-0,6	0,0079		0,0165	0,0102	
155		111,6					
156		1,8	0,0063		0,0144	0,6039	
157		-1,4	3,1623		1,5346	3,2961	
158		1,1	0,0094	0,0055	0,0030	0,0188	0,008
159		54,1			>10	>10	
160		101,5			>10	>10	
161		-0,9	0,0158		0,0181	0,1791	
162							
163							
164		98,1					
165		60,7			9,7949	>10	

166		0,6	0,0025		0,0024	0,0185	
167		4,2			10,4713	>10	
168		-4,2	0,0032		0,0036	0,0049	
169		95,0					
170		-5,7	0,0200	0,0032	0,0089	0,0102	
171		28,7			2,0277	>10	
172		-6,0	0,0316	0,0050	0,0117	0,0054	
173		8,8	0,0158		0,0089	0,0102	
174		4,2	0,0501		0,0033	1,6827	
175		4,5	0,0398		0,0181	2,8774	
176		7,3	0,0316		0,0080	0,0072	
177		8,6	0,0794		0,2270	>10	
178		-4,7	0,0035	0,0115	0,0051	0,1180	
179		-4,3			1,0568	>10	
180		-3,7			0,5916	>10	
181		-0,1	0,1000		0,0944	>10	
182		62,5					
183		-1,2	0,0316		0,0204	0,0083	
184		-0,7	0,3715		0,1059	1,6406	
185		-3,7	0,0251		0,0195	0,0398	
186		-0,5			>10	>10	
187		-0,6	0,0224		0,0446	6,4714	
188		-0,7	0,0079	0,0025	0,0027	0,0085	
189		0,5	0,0135		0,0039	0,0063	
190		7,1			1,5560	1,2912	
191		5,2	0,0251		0,0122	1,3002	
192		-6,3			3,2681	10,0000	
193		1,4	0,0224		0,0344	0,3007	
194		-12,8	1,3804		4,5154	>10	
195		14,4	0,0100		0,0034	0,0108	
196		-3,1	0,5012		0,3908	2,6182	
197		2,1			0,6622	0,6714	
198		1,3	0,6310		0,1803	4,9774	

199		0,0	0,0398		0,0086	0,0025	
200		3,2	0,0251		0,0370	0,0173	
201		20,4			1,2503	7,6208	
202		24,1	0,0100	0,0025	0,0017	0,0037	
203		0,6	0,0079		0,0105	0,1132	
204		180,6					
205		17,1	0,0040		0,0010	0,1084	
206		-1,0	0,0282		0,0159	0,0800	
207		45,0			8,5507	>10	
208		20,9	0,0100	0,0020	0,0126	0,0200	0,015
209		-1,0	0,0158		0,0142	0,0021	
210		0,8	0,0050		0,0102	0,0077	
211		28,5			6,3096	5,0119	
212		17,4	0,0050		0,0050	0,0016	
213		0,3	0,0251		0,0133	0,0106	
214		8,2			8,4918	46,2381	
215		2,7	0,0100		0,0020	0,0019	
216		0,6	0,0126		0,0126	0,0834	
217		60,8					
218		6,1	0,0025		0,0124	0,0180	
219		76,5			7,4131	>10	
220		15,1	0,0061	0,0010	0,0048	0,0059	0,036
221		17,8			0,5058	6,6834	
222		11,8	0,0251		0,0011	0,0010	
223		1,8	0,0447		0,0250	0,5636	
224		103,3					
225		-1,0	0,0091		0,0062	0,0423	
226		58,0					
227		-0,4	0,0200		0,0072	0,0102	
228		-1,1	0,0075	0,0028	0,0099	0,0145	0,021
229		116,4					
230		2,9	0,0589		0,0139	0,0895	
231		-4,8			0,4989	38,1944	

232		7,5			5,5976	>10	
233		-0,1	0,1000		0,0060	0,1324	
234		-40,9	0,0794		0,1995	1,9953	
235		-3,7	0,0141	0,0031	0,0054	0,0066	0,017
236		9,3			1,1858	>10	
237		-5,1	0,0363		0,0032	0,1276	
238		-4,1	0,0794		0,0271	0,7244	
239		86,9					
240		-8,9	2,5119		0,1002	0,0226	
241		6,5	1,9953		2,5823	>10	
242		-3,4	0,0251		0,0815	0,0604	
243		1,0	0,0631		0,0160	0,0150	
244		-2,3			1,1429	13,5207	
245		-7,3	0,1000		0,1607	2,0701	
246		-3,1	0,1738		0,2296	6,5313	
247		-0,8			2,3281	8,2035	
248		74,3					
249		5,1	0,0200	0,0022	0,0127	0,0038	
250		-1,3	0,0398		0,0086	0,6699	
251		11,6	0,1445		0,1237	9,1096	
252		-0,8	0,0282		0,0188	0,0223	
253		-2,6	0,1950		0,1849	12,6911	
254		0,9	0,0447		0,0223	4,2560	
255		-5,5	0,0724		0,0160	0,2113	
256		7,1			4,3652	>10	
257		7,1	0,0158		0,3873	4,3551	
258		-3,2	0,0631		0,0855	4,8417	
259		-3,5	0,0575		0,0406	10,0925	
260		1,4	0,0355		0,0270	6,9343	
261		-3,1	0,0363		0,0293	2,6164	
262		-3,6	0,0398		0,1252	3,4674	
263		-1,6	0,0550		0,0175	2,7083	
264		89,5			>10	>10	

265		76,5					
266		5,8	0,0200		0,0127	0,0126	
267		-50,8	0,0100		0,0081	0,0095	
268		-59,9			0,5998	1,2190	
269		16,3	0,0200		0,0131	0,0206	
270		47,9					
271		14,3	0,0059	0,0016	0,0017	0,0200	
272		-7,6	0,1000		0,6223	3,0200	
273		-2,1	0,0182		0,0076	0,0832	
274		-4,8	0,0417		0,0745	1,8793	
275		-8,3	0,0245		0,0469	0,6730	
276		-0,9	0,0058		0,0064	0,8690	
277		-3,7	0,0234		0,0946	1,9187	
278		-19,5	0,0126		0,0072	0,0923	
279		-16,9	0,0115		0,0086	0,4385	
280		3,4	0,0631		0,2553	1,3480	
281		-1,9	0,0023		0,0022	0,3486	
282		-5,5	0,0158		0,0029	0,0191	
283		-6,3	0,0063		0,0047	0,1923	
284		18,2	0,3162		0,2404	0,6730	
285		-2,6			0,6714	1,6827	
286		5,8			6,9024	0,1442	
287		-4,1	0,0141		0,0070	0,0028	
288		4,4	0,0059		0,0068	0,0063	
289		-27,6			1,1885	2,4099	
290		-11,2	0,0079		0,0130	0,0067	
291		-7,1	0,0219		0,0991	1,6218	
292		36,7			10,4472	>10	
293		-11,3	0,0437		0,1791	0,4285	
294		-8,1	0,0126		0,0108	0,0028	
295		10,1			>10	>10	
296		3,6	0,1000		0,0624	0,0923	
297		2,6	0,0100		0,0050	0,0056	

298							
299		1,5	0,0398		0,0133	0,0311	
300		-1,8	0,3981		0,1710	20,2302	
301		-2,2	0,1000		0,0776	0,1629	
302		-2,8	0,0316		0,0116	0,0143	
303		-1,6			6,9183	5,1880	
304		3,2	0,0224		0,1127	5,6494	
305		0,9	0,0457		0,0155	0,0197	
306		2,5			6,8707	5,9841	
307		2,2			>10	10,6660	
308		22,9			>10	>10	
309		1,4			1,3062	1,2647	
310		12,2	0,0050		0,0092	0,0026	
311		63,6	0,0158		0,0179	0,0352	
312		9,5	0,0398		0,1136	4,8719	
313		-5,4			0,8804	24,7172	
314		18,7			3,5375	>10	
315		8,8	0,0158		0,0281	2,4757	
316		-9,6	0,0316		0,0723	2,2080	
317		4,8			>10	>10	
318							
319		-6,8			10,0000	4,5709	
320		-19,7			0,6324	0,8337	
321		14,1	0,1000		0,0374	0,5888	
322	100,4						
323	102,4						
324	100,4						
325	99,7						
326	92,0						
327	93,1				>10	>10	
328	88,0				>10	>10	
329	99,5				>10	>10	
330		33,8			>10	>10	

331		-11,0	0,1778		0,1479	4,2954	
332		-9,5	0,6310		0,2168	3,7239	
333		6,9	0,0631		0,1014	>10	
334		101,8			>10	>10	
336		-0,5	0,3715		0,2891	2,1627	
346		-2,3	0,0100		0,0065	0,0022	
347		2,0			1,2050	0,3236	
348		77,7					
349		0,7	0,0079		0,0027	0,0022	
350		16,2			6,9024	2,5882	
351		0,6	0,0100		0,0012	0,0013	
352		98,2			>10	>10	
353		107,5					
354		83,4					
355		-2,0	0,0603		0,0887	0,3936	
356		-5,9			0,0214	0,1197	
357		42,4			14,3880	16,2181	
358		-0,7	0,0380		0,0152	0,0607	
359		-8,2	0,0200		0,0140	0,0158	
360		-7,1			>10	>10	
361		75,3			>10	>10	
362		90,2			>10	>10	
363		63,9			>10	>10	
364		4,8			1,2445	5,7943	
365		108,2					
366		2,0					
367		0,9	0,1148		0,0757	2,1478	
368		-2,3	0,0398		0,0226	0,2350	
369		74,5					
370		-2,2	0,0631		0,0597	0,2564	
371		-2,3	0,0176	0,0473	0,0043	0,0425	
372		1,3			1,6256	8,7297	
373		17,2			1,6558	10,1391	

374		104,3			>10	>10	
375		63,3			>10	>10	
376		96,3					
377		8,1			5,5081	15,5597	
378		-0,1	0,1585		0,0789	0,1371	
379		3,8	0,1995		0,1125	0,0474	
380		113,7					
381		4,1	0,1202		0,0385	0,2339	
382		-2,7	0,0200		0,0065	0,0566	
383		87,3					
384		-6,3			1,3804	>10	
385		12,4	0,1000		0,0461	0,0578	
386		107,5					
387		8,4	0,0891		0,0244	0,1607	
388		-18,8	0,0759		0,0219	2,2751	
389		88,9					
390		6,5	0,0138		0,0106	0,2109	
391		112,1					
392		14,4	0,0040		0,0036	0,0473	
393		8,5	0,0891		0,0512	11,0535	
394		6,2	0,0178		0,0108	0,3459	
395		14,7	0,6310		1,4723	2,5763	
396		23,0			9,7724	>10	
397		64,7					
398		0,2			0,5383	>10	
399		1,1			1,7219	>10	
400		32,0			16,9434	>10	
401		82,0					
402		0,3			0,8790	14,6893	
403		-0,2			0,4355	12,4738	
404		-3,1	0,0063		0,0024	0,0016	
405		-0,4			1,6033	2,2962	
406		-3,6	0,0229		0,0348	0,6026	

407		77,4					
408		53,6					
409		0,5			0,0289	0,0184	
410		-1,5			0,0142	0,0135	
411		69,6					
412		-12,6			0,0283	0,0041	
413		68,5					
414		22,4			>10	36,6438	
415		1,5			0,1459	0,0129	
416		1,9			0,0473	0,0081	
417		112,2					
418		97,6					
419		-0,4			0,0920	0,0157	
420		0,0	0,0044		0,0018	0,0069	
421		-1,4			1,0328	>10	
422		-9,6			0,0144	0,0031	
423		70,7			35,5631	22,1309	
424		-11,2			0,0140	0,0046	
425		83,5			33,3426	5,3211	
426		113,2			>10	>10	
427		-0,8			0,2618	8,2794	
428		1,4			0,0166	0,0212	
429		2,3			0,0171	0,0416	
430		-4,0	0,0363		0,0708	0,1578	
431		-6,4	0,0123		0,0060	0,3199	
432		0,3	0,0158		0,0126	0,0328	
433		-3,6	0,0158		0,0189	2,5527	
434		3,1	0,0479		0,0435	0,4315	
435		-11,3	0,1000		0,0586	2,7797	
436		-3,4			1,1298	>10	
437		-11,7	0,1445		0,2399	14,5546	
438		-10,8			0,0137	0,4819	
439		1,2					

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm bao gồm:

(a) lượng có hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(*R**)-(2-Clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metyl-6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon;

5-{[2-Flo-3-(triflometyl)phenyl]carbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin;

(S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metyl-6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon;

(*R**)-(2-Clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon;

(6S)-1-(5-Flopyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]carbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin; và

(6R*)-5-[(2,3-Diclo-4-flophenyl)carbonyl]-1-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin; và

(b) ít nhất một tá dược dược dụng,

trong đó dược phẩm này được bào chế để dùng qua đường miệng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất là (*R**)-(2-Clo-3-(triflometyl)phenyl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metyl-6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất là 5-{[2-Flo-3-(triflometyl)phenyl]carbonyl}-1-pyrazin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, trong đó hợp chất là (S*)-(3-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)(1-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metyl-6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất là (*R**)-(2-Clo-3-(triflometyl)phenyl)(4-metyl-1-(1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất là (6S)-1-(5-Flopyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]carbonyl}-6-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất là (6R*)-5-[(2,3-Diclo-4-flophenyl)carbonyl]-1-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin.

Fig. 1

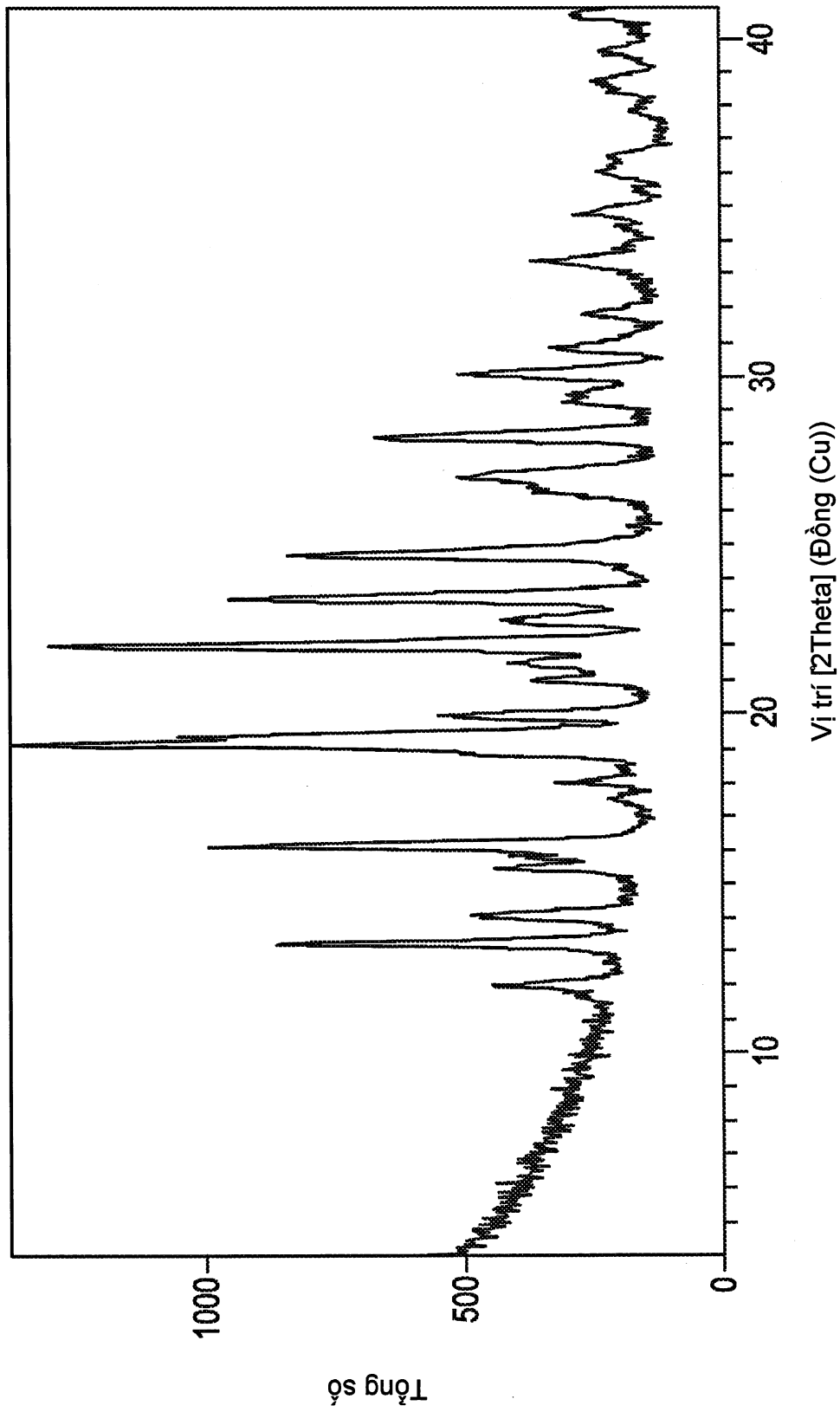


Fig. 2